

Høringssvar på Medicintilskudsnævnets indstilling af 27. august 2025 om fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi

Vi har modtaget høringssvar fra:

- ALK-Abelló Nordic
- Allergi Nord
- Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Det Regionale Udvalg for Pædiatrisk Allergologi og Pulmonologi i Region Syddanmark
- Lægemiddelindustriforeningen (LIF)
- Samlet høringssvar fra 3 praktiserende læger
- Samlet høringssvar fra:
 - Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS)
 - Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS)
 - Dansk Selskab for Allergologi (DSA)
 - Dansk Selskab for Pædiatrisk Allergologi og Pulmonologi (DSPAP)
 - Danske Børnelægers Organisation (DBO)
 - Danske Lungelægers Organisation (DLO)
 - Foreningen for Praktiserende ØNH-læger (DØNHO)
- Stallergenes Greer Danmark

Medicintilskudsnævnet den 15. december 2025



ALK-Abelló Nordic A/S
Bøge Alle 6-8
2970 Hørsholm
Denmark

T (+45) 3816 7070
F (+45) 3816 7099
W alk.dk

Høringssvar til Medicintilskudsnævnets indstilling i ”Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi”

Hørsholm. 20/11-2025

Indholdsfortegnelse

1.	Indledning	3
2.	Medicintilskudsnævnets indstilling for GRAZAX® til behandling af græspollenallergi	5
2.1.1.	<i>Den kliniske effekt af GRAZAX® og Aitgrys ligestilles</i>	<i>5</i>
2.1.2.	<i>Forskelle i behandlingsregimer</i>	<i>7</i>
2.1.3.	<i>Vigtigheden af sygdomsmodifikation</i>	<i>8</i>
2.1.4.	<i>Vigtigheden af, at GRAZAX® har dokumenteret sygdomsmodificerende effekt blandt børn med allergi</i>	<i>10</i>
2.2.	Økonomiske aspekter af Medicintilskudsnævnets indstilling	11
2.2.1.	<i>Problemer ved de kortsigtede omkostningssammenligninger</i>	<i>11</i>
2.2.2.	<i>Manglende medtagelse af økonomiske effekter af sygdomsmodifikation</i>	<i>13</i>
2.2.3.	<i>Sammenfatning af økonomiske aspekter</i>	<i>15</i>
2.3.	Øvrige relevante forhold omkring GRAZAX®	15
2.3.1.	<i>Udenlandske myndigheders håndtering af sammenligning af GRAZAX® og Aitgrys</i>	<i>15</i>
2.3.2.	<i>Andre egenskaber ved behandling med GRAZAX® og Aitgrys</i>	<i>16</i>
2.4.	Konsekvenser ved en ændring i tilskudsstatus for GRAZAX®	17
2.4.1.	<i>Potentielle konsekvenser for patienter med græspollenallergi</i>	<i>18</i>
2.4.2.	<i>Potentielle konsekvenser for sundhedsvæsenet</i>	<i>18</i>
2.4.3.	<i>Potentielle konsekvenser for Danmarks eksportindtjening</i>	<i>19</i>
2.4.4.	<i>Potentielle konsekvenser for udviklingen af fremtidige langtidsstudier</i>	<i>20</i>
3.	Medicintilskudsnævnets indstilling for subkutane produkter til behandling af hunde- og katteallergi	21
4.	Afsluttende bemærkninger om høringsprocessen for Medicintilskudsnævnets Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi	22
4.1.	Bemærkninger om mangler i høringsprocessen	22
4.1.1.	<i>Mangelfuld høring og utilstrækkelig oplysning</i>	<i>22</i>
4.1.2.	<i>Ændring af høringsmateriale uden orientering</i>	<i>22</i>
4.2.	Uhensigtsmæssig implementering af forsøgsordningen om fortrolige priser i primærsektoren	22
4.2.1.	<i>Formålet med høring hos alle relevante interessenter tilsidesættes</i>	<i>23</i>
4.2.2.	<i>Fremdrift og hastighed prioriteres over hensynet til patienterne</i>	<i>23</i>
4.2.3.	<i>Forslag til løsninger</i>	<i>23</i>
5.	Konklusion og anbefalinger	25
6.	Referencer	26

1. Indledning

ALK Nordic takker for muligheden for at bidrage med et høringssvar i forbindelse med Medicintilskudsnævnets "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi".

Vi sætter pris på Medicintilskudsnævnets generelle anerkendelse af allergen immunterapi (AIT) som en vigtig del af behandlingen af børn og voksne med allergi. Med dette brev følger ALK's høringssvar, der har fokus på to indstillinger fra Medicintilskudsnævnet:

- Sublingual AIT til behandling af græspollenallergi
- Subkutan AIT til behandling af hunde- og katteallergi.

At leve med ukontrolleret allergi (allergisk rhinitis) påvirker livskvalitet og muligheden for at udføre sit arbejde og præstere i skolen. Konsekvensen af dette er øget sygefravær og faldende produktivitet for personer på arbejdsmarkedet, mens det yderligere for skolebørn resulterer i lavere karakterer. Desuden kan ukontrolleret allergi lede til astma.

AIT er den eneste behandling, der behandler den underliggende sygdom og har en vedvarende effekt efter endt behandling. Ligeledes er AIT den eneste mulighed for patienter med moderate til svære symptomer, der ikke kan holdes velkontrollerede med symptomatisk behandling. Endelig er AIT en omkostningseffektiv behandling både som injektion og tabletbehandling.

Globalt set findes der mange forskellige AIT-produkter. Ikke alle har lige stor grad af evidens. Dette afspejles i internationale guidelines, hvor det anbefales at bruge veldokumenterede produkter med evidens: *"Only AIT products with documented effect in patients with the relevant pollen allergy should be used and a product specific evaluation of clinical efficacy and preventive effects is recommended"* (1).

Vi mener, at GRAZAX® er det AIT-produkt i verden, som har bedst evidens i form af randomiserede, dobbeltblindede kliniske studier. Det har klinisk dokumenteret sygdomsmodifikation (langtidseffekt 2 år efter endt behandling) og herudover imponerende data blandt børn, hvor der er vist sygdomsmodifikation og nedsat risiko for udvikling af astmasymptomer og behov for astmamedicin.

Det undrer os, at man i Medicintilskudsnævnets indstilling overvejer at fjerne tilskud til GRAZAX® på baggrund af et alternativ, som har en teoretisk lavere omkostning for samfundet, grundet et alternativt behandlingsregime, hvor man ikke behandler hele året rundt. Vi er ikke enige i dette forslag, og vores argumentation bygger på følgende principper:

- I Medicintilskudsnævnets indstilling ses der bort fra, at GRAZAX® har udtalte kliniske fordele såsom dokumenteret sygdomsmodifikation for både børn og voksne. Herudover har GRAZAX® påvist reduktion af astmasymptomer og forbrug af astmamedicin, hvilket fremgår af produktresuméet.
- Det faglige grundlag for at ligestille de to præparater i revurderingen synes primært at bero på en analyse udarbejdet af producenten af Aitgrys – et materiale, der hverken er publiceret eller peer-reviewed.
- Beregningen for den teoretiske omkostningsbesparelse, som Medicintilskudsnævnet finder ved brug af Aitgrys frem for GRAZAX®, har flere fejl og mangler, som skævvrider resultaterne.
- I Medicintilskudsnævnets indstilling tages der ikke højde for de praktiske udfordringer, som sundhedsvæsenet står overfor, hvis der fremover skal opstartes omkring 12.000 patienter i Aitgrys-behandling i løbet af januar måned hvert år.

- Medicintilskudsnævnet tager heller ikke højde for de potentielle konsekvenser, indstillingen vil have for de fremtidige incitamenter for at investere i klinisk evidens af høj kvalitet.
- Endelig modarbejder Medicintilskudsnævnets indstilling direkte regeringens vision om at fremme eksporten som beskrevet i "Strategi for life science frem mod 2030" (2).

For patienter med hunde- eller katteallergi findes der kun én mulighed for behandling med AIT. Med Medicintilskudsnævnets indstilling risikerer de at miste tilskuddet til denne behandlingsmulighed. Der er omkring 500 patienter i behandling for hunde- eller katteallergi om året, hvilket tyder på, at det kun bruges til patienter, hvor der er behov for det.

Hvis Lægemiddelstyrelsen vælger at følge Medicintilskudsnævnets indstillinger for de to nævnte sygdomsområder, mener vi, at det vil have negativ effekt for mange danskere, da det vil have afgørende betydning for deres fremtidige muligheder for behandling af allergi.

2. Medicintilskudsnævnets indstilling for GRAZAX® til behandling af græspollenallergi

For GRAZAX® indstiller Medicintilskudsnævnet, at den nuværende klausul ændres til: *Patienter, der på tidspunktet for Lægemiddelstyrelsens afgørelse om fremtidig tilskudsstatus allerede er i et behandlingsforløb med GRAZAX®* (3). I praksis vil det betyde, at det nuværende klausulerede tilskud for GRAZAX® fjernes til fordel for den sublinguale behandling Aitgrys.

Indstillingen er foretaget, på trods af at Medicintilskudsnævnet anerkender afgørende forskelle på de to produkter, fx forskelle i behandlingsregimer samt sygdomsmodificerende effekt. Alligevel konkluderer Medicintilskudsnævnet, at *"effekten af [...] Aitgrys og Grazax kan ligestilles, og at det kun er for Aitgrys, at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi"* (3). Med dette udsagn lægger Medicintilskudsnævnet vægt på en kortsigtet prisforskel, som skyldes forskellige behandlingsregimer, fremfor veldokumenteret langvarig sygdomsmodifikation ved GRAZAX®. Dette på trods af, at der i Lægemiddelstyrelsens guidelines for udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser blandt andet er beskrevet, at *"den anvendte tidshorisont for analyserne skal være så lang, at alle vigtige fremtidige forskelle i sundheds- og omkostningsmæssige effekter mellem alternativerne indfanges"* (4).

I dette høringssvar ønsker ALK derfor at åbne en dialog om, hvordan GRAZAX® og Aitgrys kan vurderes på et fagligt solidt og sammenligneligt grundlag, herunder både klinisk/regulatorisk (afsnit 2.1) og sundhedsøkonomisk (2.2). Derudover ønsker ALK at kaste lys på en række øvrige relevante forhold (afsnit 2.3) og endeligt at fremhæve andre potentielle konsekvenser ved Medicintilskudsnævnets indstilling for GRAZAX® for henholdsvis patienter med allergi, sundhedsvæsenet, samfundet og de fremtidige incitamenter for at investere i klinisk evidens af høj kvalitet (afsnit 2.4).

2.1. Kliniske og regulatoriske aspekter af medicintilskudsnævnets indstilling

I Medicintilskudsnævnets indstilling ligestilles den kliniske effekt af GRAZAX® og Aitgrys, ligesom nævnet ser bort fra afgørende elementer i de to behandlingsregimer, der ses bort fra den dokumentation, GRAZAX® har for sygdomsmodifikation, og endelig ser nævnet bort fra den store forskel, der findes i evidensniveauet for behandling af børn og unge. Disse elementer behandler ALK i de efterfølgende afsnit.

2.1.1. Den kliniske effekt af GRAZAX® og Aitgrys ligestilles

På trods af at Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskudsnævnet anerkender GRAZAX® som det eneste lægemiddel med sygdomsmodificerende effekt, vurderer nævnet, at effekten af Aitgrys og GRAZAX® kan ligestilles (3). Denne vurdering ser ud til at være baseret på en indirekte sammenligning udført ved hjælp af Buchers metode, en reference fra Dansk Selskab for Allergologi (DSA), hvori både Grazax® og Aitgrys nævnes som produkter med dokumenteret effekt på allergisk rhinitis hos børn og voksne, samt en reference fra Tandvårds- och läkemedelsförmansverket i Sverige (3). Der er dog flere punkter ved de tre elementer, der kan sættes spørgsmålstegn ved.

For den indirekte sammenligning skriver Medicintilskudsnævnet: *"Den indirekte sammenligning dokumenterede ikke statistisk signifikante forskelle mellem de to behandlinger på symptomscore og medicinscore under de 3 års behandling og et år efter"* (3). ALK mener dog, at følgende punkter bør tages til efterretning, før resultaterne af den indirekte sammenligning kan lægges til grund for en ligestilling af effekt for GRAZAX® og Aitgrys:

- For det første er den indirekte sammenligning udført og indsendt af producenten af Aitgrys, Stallergenes Greer (3).

- For det andet har den indirekte sammenligning ikke været igennem en almindelig peer-review-proces for nye forskningsresultater. Ej heller ser det ud til, at metoden har været offentliggjort inden analysen, hvilket medfører en høj risiko for selektionsbias. Analysen er så vidt vides udelukkende blevet præsenteret som en poster på en EAACI-konference i 2024 (5). Endvidere er analysen ikke offentliggjort som del af denne høring. Det betyder, at ingen af høringens interessenter – herunder de relevante lægevidenskabelige selskaber – har haft mulighed for at se grundlaget for Medicintilskudsnævnets indstilling, og at ALK først har modtaget den efter aktindsigtsbegæring undervejs i høringen.
- For det tredje medtager analysen kun data, som kan sammenlignes mellem produkterne, hvilket fremgår tydeligt af den ovenfor nævnte poster. Det vil sige, at resultaterne for den langsigtede effekt af produkterne kun er baseret på data fra voksne 1 år efter behandlingsophør. Det skyldes, at der ikke findes signifikant effekt af Aitgrys ved år 2 efter behandlingsophør, og der heller ikke findes langtidsdata for børn. Denne fremgangsmåde går altså imod Lægemiddelstyrelsens guidelines, som understreger, at tidshorizonten ved sammenligninger af lægemidler bør være så lang, at alle vigtige fremtidige forskelle i sundheds- og omkostningsmæssige effekter mellem alternativerne fanges (4). Ved at negligere udvalgte data risikerer myndighederne at underestimere effekten af GRAZAX® og dermed foretage beslutninger på et metodisk fejlagtigt grundlag.
- For det fjerde har ALK søgt ekstern statistik eksperthjælp til at gennemgå analysens metodiske grundlag. Den eksterne statistiske ekspert fremhæver en række problemstillinger ved analysen og det benyttede datagrundlag: Der benyttes forskellig sæsondefinition i studier for de to produkter, der benyttes forskellige kliniske endepunkter i studierne for de to produkter, og analysen udvælger tilsyneladende arbitrært at analysere data for år 1 og 4. Samlet set vurderer den eksterne ekspert, at analysen er metodisk sund til at sammenligne behandling på kort sigt (med de ovenstående forbehold), men at manglen på studier, der viser signifikant effekt i år 5 for Aitgrys, giver stor usikkerhed om effektsammenligningen for årene efter endt behandling (se bilag 1).

Sammen med resultaterne fra den indirekte sammenligning henviser Medicintilskudsnævnet til en reference fra DSA: *"Dansk Selskab for Allergologi peger på, at der er vist effekt af Grazax og Aitgrys hos både børn og voksne"* (3). Den nøjagtige ordlyd fra DSA er følgende: *"Itulazax®, Grazax® og Aitgrys® har vist effekt på allergisk rhinitis hos både børn og voksne. Endvidere er påvist nedsat forekomst af astma-symptomer hos børn behandlet for græspolleninduceret allergisk rhinitis (GAP)¹ men ikke hos voksne²"* (6). Dette statement inkluderer ingen information om, hvorvidt produkterne er ens, ej heller tager det stilling til langtidseffekt eller sygdomsmodifikation. Tværtimod virker det til, at DSA anerkender, at der er forskel på produkterne, da der beskrives, at der er påvist nedsat forekomst af astmasymptomer hos børn med direkte reference til GRAZAX® GAP-studiet.

De kliniske data viser, at det kræver kontinuerlig behandling for at opnå den ønskede sygdomsmodifikation (7). Dette understøttes af europæiske guidelines på området, som anbefaler; *"grass SLIT-tablets or solution with continuous therapy for AR longterm benefit"* (1). Sammenlagt mener ALK derfor ikke, at referencen fra

¹ Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T 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;141:528-38.

² Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinokonjunktivitis. Allergy 2006;61:185-190.

DSA kan bruges som begrundelse for en ligestilling af effekt mellem de to produkter. Der skal gøres opmærksom på, at der ikke findes nogen direkte sammenligningsstudier af de to produkter.

Endelig henviser Medicintilskudsnævnet til Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige, som tidligere har vurderet, at *"effekten af Aitgrys är jämförbar med den för Grazax vid gräspollenallergi"* (3). Her er det vigtigt at forstå, at ovenstående påstand fremkommer i TLV's afgørelse om at tildele tilskud til Aitgrys, altså en proces, hvor TLV har modtaget ansøgningsmateriale, der indeholder den ikke-publicerede og ikke-peer-reviewede direkte sammenligning, og hvor øvrige virksomheder ikke har været partshørt.

ALK har indgivet flere klager over den svenske formulering [REDACTED]

[REDACTED] Det skyldes, at teksten nu har betydning for sager i andre lande, herunder Danmark. I Danmark var der oprindeligt en lignende tekst for Aitgrys' tilskud. Det blev dog anerkendt af den danske lægemiddelstyrelse, at GRAZAX® og Aitgrys ikke er ens, hvorfor teksten blev opdateret. Det daværende svar fra Lægemiddelstyrelsen lød: *"Vi er enige i, at Grazax er den eneste sublinguale behandling mod græsallergi, der har "sygdomsmodificerende behandling" som godkendt indikation. Vi tager jeres indsigelse til efterretning og anerkender, at den indirekte sammenligningsanalyse ikke kan sige noget om effekter efter 2 år (langtidseffekter), hvilket derfor ikke burde have været omtalt i vores afgørelse af 28. juni 2023. I henhold til jeres anmodning, har vi udfærdiget en berigtiget afgørelse, hvor redegørelsen for studiet VO53.06 og den indirekte sammenligning af Aitgrys og Grazax samt henvisninger hertil i begrundelsen er revideret. Vi vil inden for kort tid erstatte vores oprindelige afgørelse på hjemmesiden med den berigtede afgørelse"* (se bilag 2 og bilag 3).

2.1.2. Forskelle i behandlingsregimer

Hvis Medicintilskudsnævnet på trods af de kliniske forskelle og udfordringerne ved den indirekte sammenligning leveret af Stallergenes Greer fastholder ligestilling af effekt for GRAZAX® og Aitgrys, mener ALK, at omkostningsanalysen må afspejle dette. Det vil sige, at omkostningerne for GRAZAX® bør justeres til et pauseret behandlingsregime.

Behandling med henholdsvis GRAZAX® og Aitgrys følger to forskellige behandlingsregimer. GRAZAX® anvendes i et kontinuerligt behandlingsregime, som anbefales i europæiske guidelines for at opnå dokumenteret sygdomsmodifikation (5). Aitgrys anvendes derimod i et pre-/co-seasonalt regime, hvor behandlingen gives før og under sæsonen med en årlig behandlingspause uden for sæsonen.

GRAZAX® har vist symptomlindrende effekt ved administration 2-4 måneder før og under græspollensæsonen (8), ligesom Aitgrys har vist signifikant effekt i sæsonen efter 4 måneders behandling i år 2 og 3. GRAZAX® kan derfor på samme måde som Aitgrys anvendes under et pauseret behandlingsregime, og samme effekt kan da forventes under behandling. For at give et overblik over den dokumenterede kliniske effekt ved henholdsvis GRAZAX® og Aitgrys under forskellige behandlingsregimer sammenlignes de to behandlinger i tabel 1.

Det skal understreges, at det i produktresumeeet for GRAZAX® anbefales at bruge lægemidlet med kontinuerlig behandling på grund af den dokumenterede sygdomsmodificerende effekt ved 3 års kontinuerlig behandling (8). Til sammenligning er der for Aitgrys ikke vist sygdomsmodificerende effekt – hverken ved pauseret (non-signifikant resultat) eller kontinuerlig (så vidt vides ikke undersøgt) behandling. Det skal derudover bemærkes, at det generelt set globalt kun er for et kontinuerligt behandlingsregime, at der er påvist sygdomsmodificerende effekt (GRAZAX® SLIT-tablet (8) og Alutard SCIT (9)), hvorimod der for et

pauseret behandlingsregime som koncept endnu ikke er påvist sygdomsmodificerende effekt (hverken for Aitgrys SLIT-tablet og/eller SLIT-dråber). Behovet for kontinuerlig behandling over 3 år for at opnå sygdomsmodifikation understøttes af et engelsk studie, som viste, at blot 2 års kontinuerlig behandling med GRAZAX® ikke var sufficent til at medføre en langtidseffekt. Det kræver altså 36 måneders kontinuerlig behandling for at opnå sygdomsmodifikation/langtidseffekt (10).

Hvis Medicintilskudsnævnet vælger at justere omkostningerne til et pauseret behandlingsregime for GRAZAX®, vil omkostningerne for henholdsvis GRAZAX® og Aitgrys være næsten ens (3 års omkostninger for GRAZAX®: ca. 25.000 kr. versus for Aitgrys: ca. 24.000 kr.). Medicintilskudsnævnets argument om "at det kun er for Aitgrys, at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi" vil derfor skulle ændres i dette scenarie, hvor effekten af GRAZAX® og Aitgrys ligestilles.

Tabel 1 Dokumenteret klinisk effekt ved henholdsvis GRAZAX® og Aitgrys ved kontinuerlig og pauseret behandling

Dokumenteret klinisk effekt ved forskellige behandlingsregimer	Kontinuerlig behandling		Pauseret behandling	
	GRAZAX®	Aitgrys	GRAZAX®	Aitgrys
Symptomlindrende effekt	✓	×	✓	✓
Sygdomsmodificerende effekt	✓	×	×	×

2.1.3. Vigtigheden af sygdomsmodifikation

Ifølge internationale guidelines defineres sygdomsmodifikation ved en dokumenteret klinisk effekt, der varer mindst 2 år efter endt behandling (1,11,12). Selvom både GRAZAX® og Aitgrys har vist symptomlindring under behandling, foreligger der på nuværende tidspunkt kun anerkendte kliniske data, der dokumenterer vedvarende effekt 2 år efter behandlingsophør for GRAZAX®.

Kontinuerlig behandling med GRAZAX® har i kliniske studier vist signifikant effekt i den 3-årige behandlingsperiode samt i år 1 og 2 efter behandlingsophør. Derudover viser retrospektive kohortestudier, at GRAZAX® er forbundet med langvarige kliniske effekter i op til 12 år efter endt behandling, herunder vedvarende reduktioner i recepter relateret til allergi. De registerbaserede observationer flugter med – og supplerer – de kliniske data, som dokumenterer GRAZAX®' sygdomsmodificerende effekt. Dermed er der konsistent evidens for sygdomsmodifikation på tværs af både kliniske og observationelle studier (7,13–15).

Dette er ikke tilsvarende dokumenteret for Aitgrys. Aitgrys har vist signifikant effekt i den 3-årige behandlingsperiode samt i år 1 efter behandlingsophør blandt voksne patienter (16,17). Dog er der ikke påvist signifikant effekt i år 2 efter behandlingsophør på det oprindelige endepunkt (data er ikke publiceret, men er offentligt tilgængeligt) (18). En publiceret post-hoc-analyse af Aitgrys peger på en mulig langtidseffekt i både år 1 og år 2 efter behandlingens ophør. Analysen bygger imidlertid på et alternativt endepunkt, som ikke indgik i det oprindelige studiedesign, og effekten i år 2 er ikke statistisk signifikant, når man ser på symptomer alene (19). Post-hoc-data af denne type indgår generelt ikke i regulatoriske vurderinger, og det er da også bemærkelsesværdigt, at hverken EMA eller FDA har accepteret disse resultater. Dette må formodes at være forklaringen på, at Aitgrys ikke har sygdomsmodifikation inkluderet i produktets godkendte

indikation. I forhold til data fra observationelle studier har Aitgrys vist langtidseffekt i ét studie – med 6 års effekt (20).

Baseret på den nuværende dokumenterede effekt af de to lægemidler har GRAZAX® som det eneste af de to sygdomsmodifikation i produktresumé for både børn og voksne (8,21). For at give et overblik over forskellene i de kliniske data for henholdsvis GRAZAX® og Aitgrys præsenterer tabel 2 de to lægemidler overfor hinanden. Vurderingen understøttes af en spørgeskemaundersøgelse blandt klinikere, hvor 15 læger med udbredt erfaring i behandling af allergi svarede anonymt på udvalgte spørgsmål for at forstå betydningen af udvalgte parametre (yderligere beskrevet i bilag 4). I spørgeskemaundersøgelsen svarede 14 ud af 15 klinikere, at der i høj eller meget høj grad er langvarig sygdomsmodificerende effekt af GRAZAX®-behandling (1 kliniker svarede ikke på det konkrete spørgsmål), samtidig med at 6 ud af 15 klinikere svarede, at de ikke mener, at der er sygdomsmodificerende effekt ved Aitgrys-behandling (6 klinikere svarede "ved ikke"). Alle 15 klinikere rapporterede, at en langvarig sygdomsmodificerende effekt af behandling er "meget vigtigt" i deres behandling af allergi. (bilag 4 figur 1)

Medicintilskudsnævnet og Lægemiddelstyrelsen anerkender, at GRAZAX® er det eneste lægemiddel, der er godkendt til sygdomsmodificerende behandling (3) (se også bilag 2 og bilag 3). Uforståeligt nok – og i modstrid med gældende guidelines – ligestilles effekten af GRAZAX® og Aitgrys dog. Da det ikke er bevist, at man kan opnå langtidseffekt ved brug af Aitgrys, går Medicintilskudsnævnet med deres ligestilling af effekt imod flere guidelines, herunder EMA-, WAO- og EAACI-guidelines, som anbefaler, at man ikke antager en klasseeffekt af AIT – særligt når det gælder den sygdomsmodificerende effekt (1,11,12). Konsekvensen af at fratage tilskuddet fra GRAZAX® baseret på en ren prisvurdering og med et bevidst valg om at se bort fra langtidsdata (den sygdomsmodificerende effekt) i produktresuméet er, at patienter med græspollenallergi bliver frataget adgangen til et lægemiddel, der kan sikre sygdomsmodifikation og reducere risikoen for astmasymptomer og behov for astmamedicin for børn.

Vælger Medicintilskudsnævnet derimod at ændre deres vurdering af effekt for GRAZAX® og Aitgrys, så den stemmer overens med den tilgængelige kliniske evidens, internationale guidelines og erfaringer fra klinikere, mener ALK ikke, at metoden for omkostningsanalysen, der er præsenteret i revurderingen, kan forsvares. Det skyldes, at Lægemiddelstyrelsen i deres guidelines understreger, at omkostnings-minimeringsanalyser "kan anvendes, når det med rimelighed kan antages, at sundhedsmæssige effekter og bivirkninger er ens mellem alternativerne i analysen" (4).

Tabel 2 Sammenligning af kliniske data for GRAZAX® versus Aitgrys

Kliniske data	GRAZAX®	Aitgrys
Effekt under 3-årig behandlingsperiode	Ja, vist i kliniske studier for både børn og voksne (7,13).	For voksne: Ja, vist i kliniske studier (16,17). For børn: Kun vist i sæson 1 for <1 års behandling for børn (22).
Langtidseffekt/sygdomsmodificerende effekt (effekt i op til 2 år efter behandlingsophør)		Ingen sygdomsmodificerende effekt, da effekten i år 2 efter behandlingsophør ikke er signifikant for voksne (18). For børn er der ikke vist langtidseffekt.
Effekt vist i observationelle studier	Ja, GRAZAX® har vist vedvarende effekt i op til 12 år efter behandling (metode præ-publiceret på clinicaltrials.gov) (14,15).	Ja, Aitgrys har vist effekt i op til 6 år efter behandling (metode så vidt vides ikke præ-publiceret) (20).

Figur 1 Relevante klinikers vurdering af i hvor høj grad henholdsvis GRAZAX® og Aitgrys opfylder følgende udsagn: Der er langvarig sygdomsmodificerende effekt af behandlingen? (N=15)

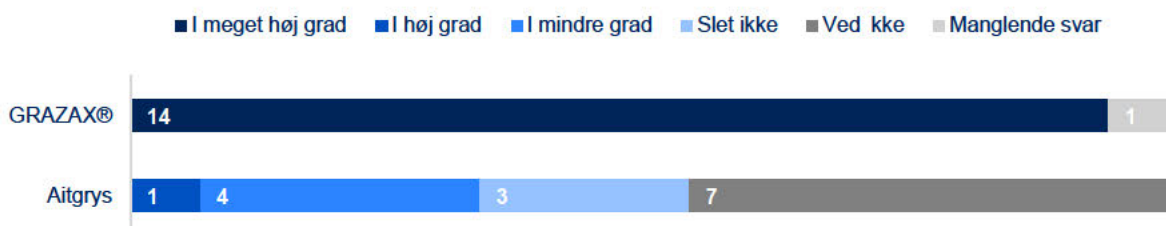


2.1.4. Vigtigheden af, at GRAZAX® har dokumenteret sygdomsmodificerende effekt blandt børn med allergi
Særligt blandt børn kan den dokumenterede sygdomsmodificerende effekt af GRAZAX® have stor værdi. Den sygdomsmodificerende effekt af GRAZAX® blandt børn blev dokumenteret i det 5-årige randomiserede, dobbeltblinded og placebokontrollerede GAP-studie (3 år under behandling og 2 år efter behandlingsophør) (13). I samme studie viste GRAZAX® også en signifikant reduktion af astmasymptomer og forbrug af astmamedicin blandt børn (13). Samtidig fremhæver DSA, at GRAZAX® kan reducere astmasymptomer og nedsætte astma-medicinforbrug, hvilket yderligere understøtter den sygdomsmodificerende effekt af GRAZAX® blandt børn (6).

I en post-hoc-analyse af data fra GAP-studiet fandt man derudover, at risikoen for at udvikle astma blandt børn med allergi er større for børn, der diagnosticeres med allergi tidligt i deres barndom, sammenlignet med børn, der diagnosticeres med allergi senere i deres barndom (23). Denne aldersrelaterede risiko for at udvikle astma betyder også, at en tidlig initiering af allergibehandling med GRAZAX® potentielt kan føre til en reduktion i fremtidige astmatilfælde sammenlignet med en senere initiering. Samtidig vil det reducerede antal af astmatilfælde associeret med en tidlig initiering medføre lavere udgifter for sundhedsvæsenet (23).

I modsætning til den dokumenterede sygdomsmodificerende effekt af GRAZAX® blandt børn findes der for Aitgrys kun data for 6-8 måneders behandling af børn (22). Der findes derfor ingen evidens for, at Aitgrys har en sygdomsmodificerende effekt blandt børn. Dette understøttes af input fra klinikere, da 7 ud af 15 adspurgte klinikere mente, at der er en mindre grad af eller slet ingen klinisk evidens for effekten af Aitgrys blandt børn (7 klinikere svarede "ved ikke") (se yderligere detaljer i bilag 4). Til sammenligning svarede alle klinikere, at der i meget høj grad findes klinisk evidens for effekten af GRAZAX® blandt børn (1 manglende besvarelse), mens alle 15 klinikere så klinisk evidens for effekt blandt børn som en meget vigtig faktor i deres behandling af græspollenallergi (bilag 4)figur 2.

Figur 2 Relevante klinikers vurdering af i hvor høj grad henholdsvis GRAZAX® og Aitgrys opfylder følgende udsagn: Der er klinisk evidens for effekt af behandling blandt børn? (N=15)



2.2. Økonomiske aspekter af Medicintilskudsnævnets indstilling

Udover at der kan sættes spørgsmålstegn ved Medicintilskudsnævnets antagelser om klinisk effekt og behandlingsregimer for GRAZAX® og Aitgrys, mener ALK, at der er yderligere elementer af omkostningsanalysen, som bør tages til efterretning.

2.2.1. Problemer ved de kortsigtede omkostningssammenligninger

Medicintilskudsnævnet finder i sin indstilling, at der er en teoretisk omkostningsbesparelse ved brug af Aitgrys frem for GRAZAX® på 8.100 kr. over 3 år svarende til 24-25%. I den omkostningssammenligning, Medicintilskudsnævnet lægger til grund for sin vurdering af omkostningsforskellen, er der en række metodiske og tekniske unøjagtigheder og mangler, der nedenfor forsøges korrigeret ud fra de tilgængelige data fra nævnets egen indstilling.

I den fuldstændige analyse, som præsenteres på side 14 i bilag D i høringsversionen af Medicintilskudsnævnets indstilling (side 81/88 i pdf-filen) (3), er følgende korrektioner foretaget:

- De benyttede apoteksudsalgspriser (AUP) er fra 2024 og er herefter opdateret til at afspejle ændringen i apoteksavancen pr. 1/1-2025.
- I forhold til den valgte metode til diskontering er den valgte metode forkert, idet omkostningerne for alle 3 år summeres, og summen tilbagediskonteres 2 år (svarer til, at alle omkostninger skulle være i år 3). Det har ikke været muligt at korrigere dette forhold, da Medicintilskudsnævnets notat ikke specificerer, i hvilke år de individuelle omkostninger er antaget.
- I omkostningsanalysen for Aitgrys undervurderes omkostningerne med samlet 83,79 kr., formodentligt på baggrund af en afrundingsfejl. Dette er korrigeret i det nedenstående.
- For Aitgrys undlades omkostninger til ekstra lægebesøg i år 2 og 3 i forbindelse med genopstart af behandlingen, jf. produktresuméet³: "*(...) hvis behandlingen afbrydes i en periode på op til 7 dage, kan behandlingen genoptages af patienten. Hvis behandlingen afbrydes i mere end 7 dage, anbefales det, at behandlingen genoptages under opsyn af en læge*". Ifølge de eksperter, vi har haft lejlighed til at drøfte dette med, vil et sådan besøg blandt andet bestå af en lungefunktionstest (jf. Aitgrys' kontraindikation ved ustabil astma (FEV1 < 80%) og afsluttes med "mindst 30 minutters" monitorering for bivirkninger. Dette er særligt vigtigt, da 54-62% af patienterne oplever bivirkninger ved opstart med Aitgrys i år 2 og 3 (24). Dette korrigeres i det efterfølgende ved at antage to ekstra årsskontroller for Aitgrys i år 2 og 3.

Den korrigerede omkostningssammenligning, som fremgår af [tabel 3](#), viser, at den korrigerede teoretiske omkostningsforskel på GRAZAX® og Aitgrys er 6.300-6.700 kr. over 3 år, eller en forskel på 19-21%.

³ PRODUKTRESUMÉ for Aitgrys, sublinguale resoribletter 300 RI", dateret 18/7-2024. Tilgået på www.produktresume.dk d. 20/10-2025

Tabel 3 Medicintilskudsnettets omkostningssammenligning, korrigeret for unøjagtigheder og mangler

Behandlingsomkostninger forbundet med Grazax (græspollen) - 3 år									
	Omkostninger					Pris (kr.)		Enheder	i alt (kr)
	Pris per daglig dosis en gang dagligt					28,10	28,10	1095	30.769,50 30.769,50
	Allergivaccination, 1. gangsindtagelse (konsultationsydelse)					516,47	730,59	1	516,47 730,59
	Årskontrol ved allergivaccination (konsultationsydelse)					599,48	813,10	3	1.798,44 2.439,30
	Senere konsultation (konsultationsydelse)					110,64	561,15	2	221,28 1.122,30
	I alt								33.305,69 35.061,69
	I alt (diskonteret)								31.091,22 32.730,46
Behandlingsomkostninger forbundet med Aitgrys (græspollen) - 3 år									
	Omkostninger					Pris (kr.)		Enheder	i alt (kr)
	Pris per daglig dosis en gang dagligt (opdoseringspakning)					26,98	26,98	30	809,40 809,40
	Pris per daglig dosis en gang dagligt					27,25	27,25	792	21.582,00 21.582,00
	Allergivaccination, 1. gangsindtagelse (konsultationsydelse)					516,47	730,59	1	516,47 730,59
	Årskontrol ved allergivaccination (konsultationsydelse)					599,48	813,1	5	2.997,40 4.065,50
	Senere konsultation (konsultationsydelse)					110,64	561,15	2	221,28 1.122,30
	I alt								26.126,55 28.309,79
	I alt (diskonteret)								24.389,41 26.427,49
	Omkostningsforskel								7.179,14 6.751,90
	Omkostningsforskel (diskonteret)								6.701,80 6.302,97
	Omkostningsforskel i procent								21,6% 19,3%

Hvis Medicintilskudsnettets, som gennemgået ovenfor, vælger at ligestille effekten af Aitgrys og GRAZAX® og dermed anbefaler, at GRAZAX® anvendes som pauseret behandling ligesom Aitgrys, vil den tilsvarende analyse med ovenstående korrektioner og den reducerede mængde tabletter se ud som præsenteret i [tabel 4](#).

Tabel 4 Medicintilskudsnævnets omkostningssammenligning, korrigeret for unøjagtigheder og mangler, og GRAZAX® anvendt som pre- and co seasonal

Behandlingsomkostninger forbundet med Grazax (græspollen) - 3 år					
Omkostninger	Pris (kr)		Enheder	i alt (kr)	
Pris per daglig dosis en gang dagligt	28,10	28,10	822	23 098,20	23 098,20
Allergivaccination, 1 gangsinntagelse (konsultationsydelse)	516,47	730,59	1	516,47	730,59
Årskontrol ved allergivaccination (konsultationsydelse)	599,48	813,10	3	1 798,44	2 439,30
Senere konsultation (konsultationsydelse)	110,64	561,15	2	221,28	1 122,30
I alt				25.634,39	27.390,39
I alt (diskonteret)				23.929,98	25.569,22
Behandlingsomkostninger forbundet med Aitgrys (græspollen) - 3 år					
Omkostninger	Pris (kr)		Enheder	i alt (kr)	
Pris per daglig dosis en gang dagligt (opdoseringspakning)	26,98	26,98	30	809,40	809,40
Pris per daglig dosis en gang dagligt	27,25	27,25	792	21 582,00	21 582,00
Allergivaccination, 1 gangsinntagelse (konsultationsydelse)	516,47	730,59	1	516,47	730,59
Årskontrol ved allergivaccination (konsultationsydelse)	599,48	813,1	5	2 997,40	4 065,50
Senere konsultation (konsultationsydelse)	110,64	561,15	2	221,28	1 122,30
I alt				26.126,55	28.309,79
I alt (diskonteret)				24.389,41	26.427,49
Omkostningsforskel				- 492,16	- 919,40
Omkostningsforskel (diskonteret)				- 459,44	- 858,27
Omkostningsforskel i procent				-1,9%	-3,4%

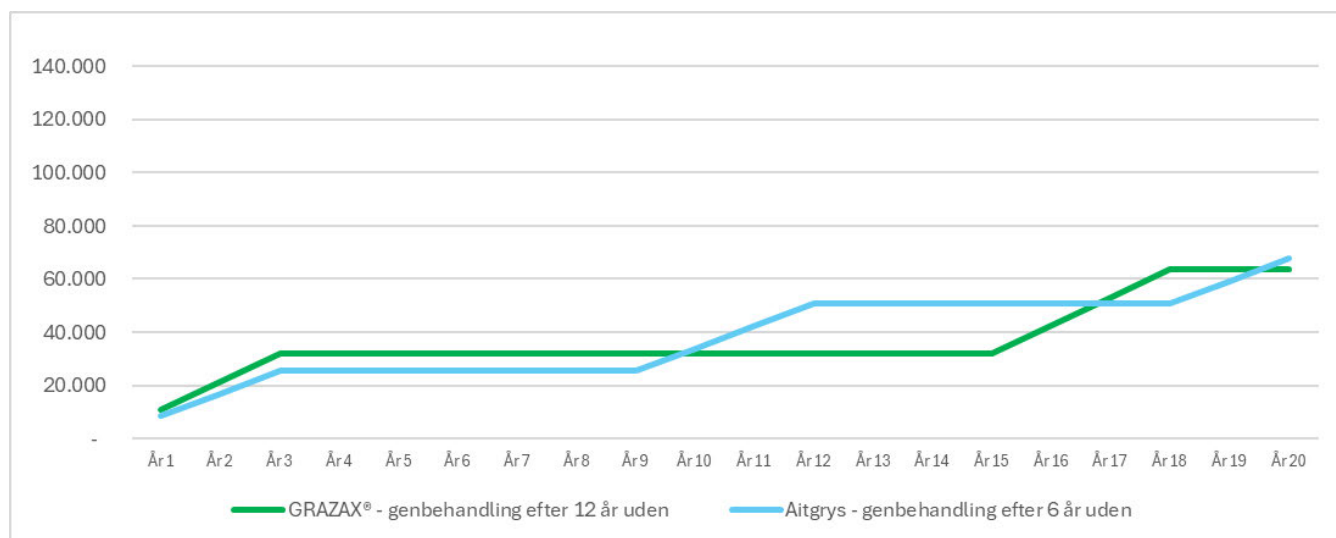
2.2.2. Manglende medtagelse af økonomiske effekter af sygdomsmodifikation

I Medicintilskudsnævnets indstilling ser omkostningsanalysen udelukkende på omkostninger i de 3 behandlingsår. For AIT er formålet, modsat mange andre lægemiddeltypen, jo netop at stimulere patientens eget immunforsvar, så genbehandling enten ikke er nødvendig eller udskydes længst muligt. Dermed overser en kortsigtsanalyse som den, nævnet udfører i sin indstilling, den økonomiske gevinst ved sygdomsmodifikation. Det er altså relevant at se, hvad der sker efter de 3 år, og i det følgende analyseres derfor to forskellige scenarier for effekten af sygdomsmodifikation i en tidshorisont på i alt 20 år. De to scenarier tager udgangspunkt i apoteksudsalgspriser (AUP) og anvender gennemsnittet af det høje og lave estimat i de ovenstående korrigerede omkostninger:

Scenarie A: Genbehandling finder sted, når den sygdomsfrie periode, der er fundet i registerstudier for hvert af lægemidlerne, udløber

Som supplement til de kliniske data indgår der for både GRAZAX® og Aitgrys real-world-studier, der giver mulighed for at vurdere behandlingsforløbet over længere tidshorisonter (14,15). I effektvurdering af AIT kan man måle effekt som en signifikant reduktion i forbruget af symptomatisk behandling. For GRAZAX® har studier vist 12 års signifikant reduktion af symptomatikaforbrug, mens der for Aitgrys er fundet 6 års signifikant forskel. Som det fremgår af figuren, vil de samlede omkostninger til Aitgrys i år 20 ligge over omkostningerne til GRAZAX® (68.000 kr. mod 64.000 kr.), og under det samlede forløb vil de to lægemidler skiftes til at have lavest omkostninger.

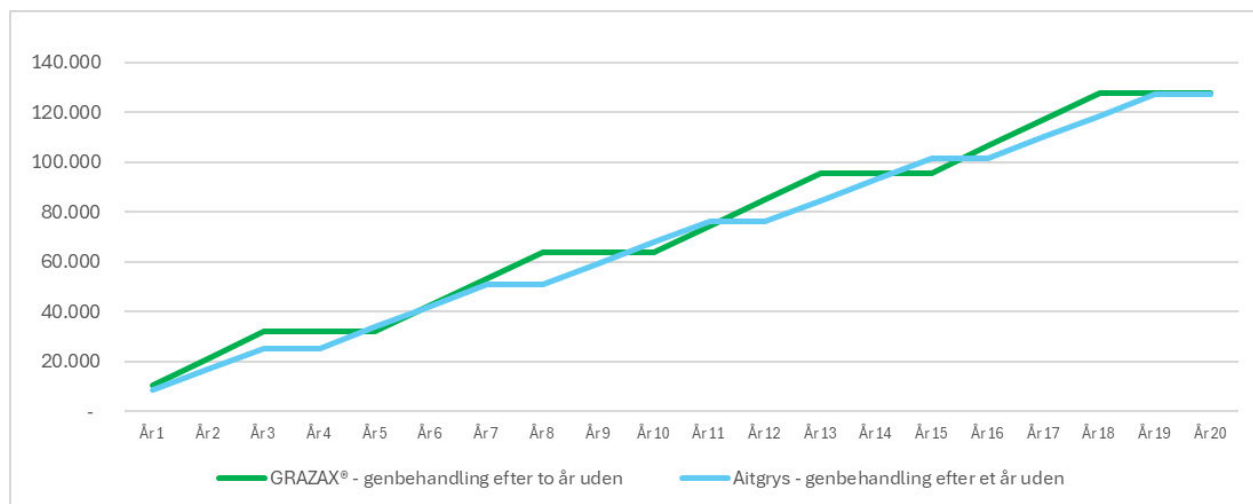
Figur 3 Illustration af Scenarie A: Genbehandling finder sted, når den sygdomsfrie periode, der er fundet i registerstudier for hvert af lægemidlerne udløber



Scenarie B: Genbehandling finder sted fra første år, der ikke er dokumenteret effekt efter endt behandling

Dette scenarie er en fremskrivning, der lægger sig helt tæt op ad de to produkters produktresuméer og de randomiserede kontrollerede forsøg, der ligger til grund for disse. I dette scenarie antages, at genbehandling finder sted fra første år, der ikke er dokumenteret effekt efter endt behandling, det vil sige i år 2 efter endt Aitgrys-behandling og i år 3 efter endt behandling med GRAZAX®. Som det fremgår af figuren, vil de to behandlinger i dette scenarie begge have høje omkostninger og løbende skiftes til at være højest, men aldrig afvige mere end ganske få procent fra hinanden. I analysens sidste år (år 20) vil omkostningerne til de to lægemidler ligge på samme niveau (127.000 kr.).

Figur 4 Illustration af Scenarie B: Genbehandling finder sted fra første år, der ikke er dokumenteret effekt efter endt behandling



Fælles for de to scenarier er, at sygdomsmodifikation fører til, at Aitgrys enten er dyrere end GRAZAX®, eller at omkostningerne til de to behandlinger er på niveau med hinanden. Dermed kan den teoretiske kortsigtsbesparelse, Medicintilskudsnævnet lægger til grund, altså ikke genfindes på lang sigt.

Udover at Medicintilskudsnævnets analyse ikke medregner værdien af den dokumenterede sygdomsmodificerende effekt af GRAZAX®, er gevinsten ved at reducere eller udskyde udviklingen af astmarelaterede symptomer og behovet for astmamedicin hos børn heller ikke inkluderet. Derudover har tidligere beregninger vist, at gevinsten vil være større, jo tidligere behandlingen initieres (23).

2.2.3. Sammenfatning af økonomiske aspekter

Baseret på ovenstående mener ALK, at Medicintilskudsnævnet inkluderer flere fejlagtige antagelser i deres omkostningsanalyse. Lægemiddelstyrelsen risikerer derfor at fjerne tilskuddet fra en veldokumenteret sygdomsmodificerende behandlingsmulighed på et fejlagtigt grundlag. En behandlingsmulighed, der tidligere er blevet vurderet til at være omkostningseffektiv i andre lande (25,26).

2.3. Øvrige relevante forhold omkring GRAZAX®

2.3.1. Udenlandske myndigheders håndtering af sammenligning af GRAZAX® og Aitgrys

Som tidligere beskrevet findes der for Aitgrys følgende langtidsdata:

1. Kliniske data for år 1 efter behandlingsophør (16,17).
2. Ikke-signifikante kliniske data for år 2 efter behandlingsophør (18)
3. Data fra en post-hoc-analyse (med et andet endepunkt end det originale) (19)
4. Observationelle data (så vidt vides uden præpubliceret metode) (20).

Aitgrys har derfor ikke sygdomsmodifikation i produktresumé, og ingen andre lande har anerkendt Stallergenes Greers data for langtidseffekt/sygdomsmodifikation (21). Dette stemmer overens med internationale guidelines, som anbefaler imod at antage en klasseeffekt af AIT – særligt når det gælder den sygdomsmodificerende effekt (1,11,12). Der findes flere eksempler på lande, som anerkender, at effekten af GRAZAX® og Aitgrys ikke er ens.

Eksempler fra Holland

I en nylig retssag i Holland pr. 17. september 2025 afviste dommeren, at Aitgrys og GRAZAX® var ens (27). Ligeledes afviste det hollandske selvjustitsorgan for lægemiddelreklame (Stichting Code Geneesmiddelenreclame (CGR), svarende til ENLI i Danmark, i en sag pr. juli 2025, at produkterne er ens, hvilket medførte, at Stallergenes Greer i Holland ikke kan markedsføre produktet som havende langtidseffekt, ej heller at det er mere omkostningseffektivt: *"In this case, a comparison is made based on price, suggesting that Oralair® is more effective than Grazax®. However, it fails to mention that a long-term effect has been demonstrated for Grazax®, while Oralair® has not been proven effective in the second year after discontinuing allergen immunotherapy. The comparison made by Stallergenes is therefore incomplete and qualifies as misleading comparative advertising within the meaning of Article 5.2.2.8 of the Code of Conduct"* (oversat fra hollandsk) (se bilag 5).

Eksempler fra Tyskland

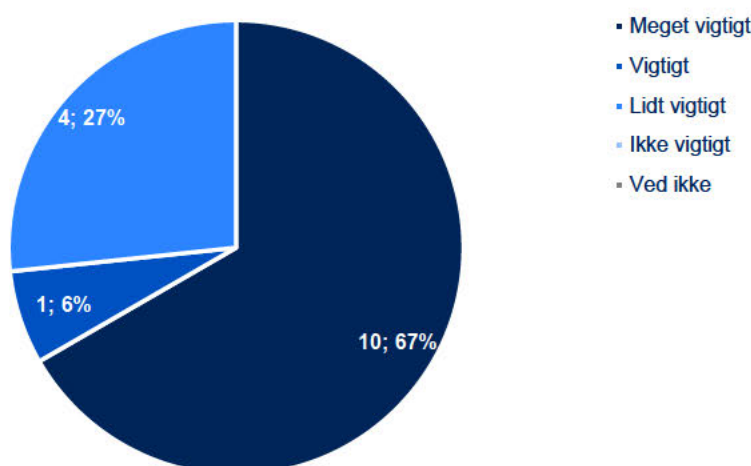
Samtidig har det tyske føderale institut for vacciner og biomedicinske lægemidler, Paul-Ehrlich-Institut, vurderet, at der ikke findes støtte for, at Aitgrys og GRAZAX® skulle være sammenlignelige. Paul-Ehrlich-Institut publicerede i februar 2024 følgende angående Aitgrys: *“a sustained effect could be shown over the first three study years while on treatment, while a long-term treatment effect could not be demonstrated.” (...)* *“A sustained treatment effect over three grass pollen seasons while on treatment could be demonstrated in long-term study VO53.06. In the first treatment-free follow-up grass pollen season (year 4), the treatment effect attenuated, but still reached statistical significance over placebo. In the second treatment-free follow-up year (year 5), the treatment effect further attenuated and did not reach statistical significance over placebo. Thus, a disease-modifying effect could not be demonstrated with AASS in long-term study VO53.06”.* (se bilag 7)

2.3.2. Andre egenskaber ved behandling med GRAZAX® og Aitgrys

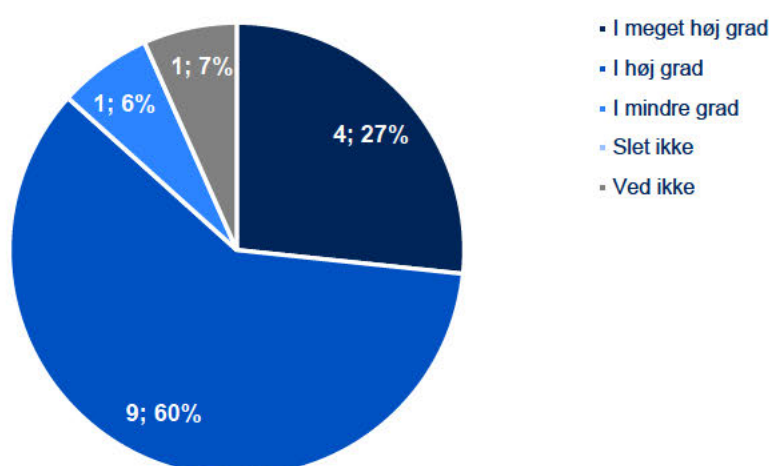
Udover de allerede beskrevne kliniske forskelle mellem GRAZAX® og Aitgrys mener ALK, at der findes yderligere forskelle på produkternes egenskaber, som bør inddrages i Medicintilskudsnævnets vurdering.

- For det første har GRAZAX® en opbevaringstid på 5 år, hvilket øger forsyningssikkerheden for behandlingen (8). Til sammenligning har Aitgrys en opbevaringstid på 3 år (21).
- For det andet tages GRAZAX® som en frysetørret tablet, hvilket kan reducere opløsningstiden (28).
- For det tredje muliggør GRAZAX® et ens behandlingsregime på tværs af allergener. Dette vil være en fordel for patienter, der skal behandles for flere allergener samtidigt. Dette understøttes af input fra klinikere, da 11 ud af 15 klinikere ser det som en vigtig eller meget vigtig faktor i deres behandling af allergi, at behandlingsregimerne på tværs af allergener er ens (figur 5) (se yderligere i bilag 4).
- Endelig kan ALK dokumentere, at en række klinikere har udtrykt betænkeligheder om patienternes behandlingscompliance ved et pauseret behandlingsregime sammenlignet med et kontinuerligt behandlingsregime. 13 ud af 15 klinikere udtrykte, at de i høj eller meget høj grad havde betænkeligheder (se figur 6) (se yderligere i bilag 4).

Figur 5 Relevante klinikers vurdering af vigtigheden af, at behandlingen gives som det samme behandlingsregime, når de behandler patienter med to forskellige respiratoriske allergier (N=15)



Figur 6 Relevante klinikers vurdering af, i hvor høj grad de vil have betænkeligheder omkring deres patients behandlingscompliance ved et pauseret behandlingsregime sammenlignet med et kontinuerligt behandlingsregime (N=15)



2.4. Konsekvenser ved en ændring i tilskudsstatus for GRAZAX®

Hvis Medicintilskuds nævnet vælger at bevare indstillingen for den ændrede tilskudsstatus for GRAZAX®, mener ALK, at det kan have konsekvenser for henholdsvis patienter, sundhedsvæsenet, eksporten og udviklingen af fremtidige kliniske studier. Når robust evidens fra velgennemførte kliniske studier ikke tillægges tilstrækkelig vægt i beslutningsprocesser, svækkes incitamentet til at investere i netop den forskning, som sikrer kvalitet og sikkerhed i behandlingen.

Udvikling og gennemførelse af kliniske studier af høj kvalitet er både tidskrævende og omkostningstunge, men de udgør samtidig det fundament, som internationale guidelines bygger på, og som sikrer, at patienter får behandlinger med dokumenteret og vedvarende effekt. Det er derfor afgørende, at denne evidens indgår som et centralt element i vurderingen af behandlingers tilskudsstatus

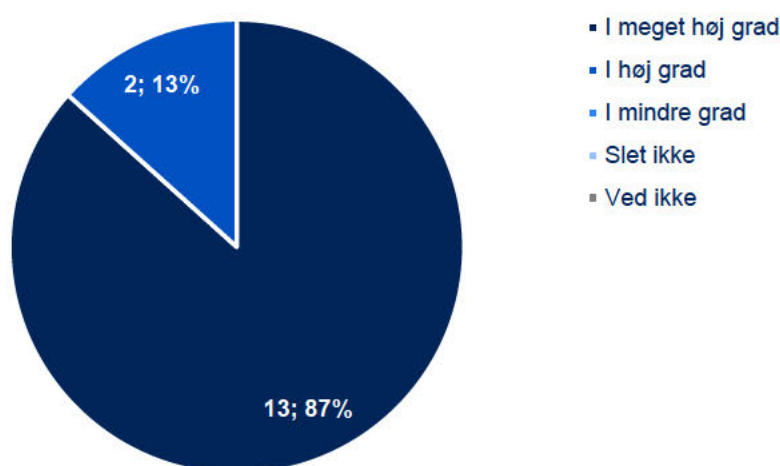
2.4.1. Potentielle konsekvenser for patienter med græspollenallergi

Hvis patienter med græspollenallergi i fremtiden mister muligheden for tilskud til behandling med GRAZAX®, vil de samtidig miste adgangen til et dokumenteret sygdomsmodificerende lægemiddel, der giver sygdomsmodifikation og reducerer udviklingen af astmasymptomer og behov for astmamedicin. Patienterne risikerer dermed fremover ikke at kunne få samme langsigtede gavn af deres behandling som i dag.

For børn kan konsekvensen være endnu mere afgørende, da allergi som nævnt ofte følges af astma (29). Samtidig stiger risikoen for dårlig astmakontrol, hvis patienten også lever med allergi (30,31). Astma i barndommen har en stor påvirkning på barnets hverdagsaktiviteter, herunder deres skolegang (32,33). Samtidig er sameksistensen af allergi og astma associeret med yderligere reduktion i livskvalitet (34). Med den tidligere beskrevne dokumenterede sygdomsmodificerende effekt blandt børn kan GRAZAX® bidrage til ikke alene at være effektiv for behandlingen af allergi, men også til forebyggelse af astmasymptomer (13). Samtidig har tidligere beregninger vist, hvor afgørende det er for udviklingen af astma, at behandlingen med GRAZAX® initieres hurtigst muligt på grund af den aldersrelaterede risiko for udvikling af astma (23).

De potentielle konsekvenser ved Medicintilskudsnævnets indstilling for GRAZAX® for patienter med græspollenallergi understøttes yderligere af input fra klinikere, da alle de adspurgte klinikere (fra spørgeskemaundersøgelsen beskrevet i bilag 4) mener, at indstillingen i meget høj grad vil have negativ betydning for patienternes behandlingsresultater (figur 7). Samtidig vurderede alle klinikere, at tilskud til behandling er "meget vigtigt" i behandlingen af græspollenallergi (se bilag 4).

Figur 7 Relevante klinikers vurdering af i hvor høj grad Medicintilskudsnævnets indstilling for GRAZAX® vil have negativ betydning for deres patienters behandlingsresultater (N=15)



2.4.2. Potentielle konsekvenser for sundhedsvæsenet

AIT gives på nuværende tidspunkt til omkring 12.000 patienter med græspollenallergi (11.275 patienter i 2024 ifølge Medicintilskudsnævnets indstilling). Hvis Medicintilskudsnævnet fastholder indstillingen om, at der fremover kun skal ydes tilskud til behandling med Aitgrys, kan det have store konsekvenser for kapaciteten i sundhedsvæsenet. Det skyldes Aitgrys' pauserede behandlingsregime. Det pauserede

behandlingsregime vil betyde, at 12.000 patienter hvert år skal opstartes i deres allergibehandling i januar måned (tabel 5).

At skulle opstarte 12.000 patienter i behandling i løbet af januar måned hvert år vil stille store krav til kapaciteten i sundhedsvæsenet. Samtidig kan en utilstrækkelig kapacitet medføre negative konsekvenser, der vil reducere Medicintilskudsnævnets teoretiske besparelse ved at anvende Aitgrys fremfor GRAZAX®. ALK ser følgende tre scenarier:

- 1. En utilstrækkelig kapacitet i sundhedsvæsenet kan føre til, at sundhedspersonalet føler sig nødsaget til at opstarte flere patienter i en dyrere subkutan AIT som alternativ.
- 2. Manglende kapacitet kan medføre opstart af Aitgrys-behandling før januar måned, hvilket betyder, at den antagede behandlingspause for Aitgrys bliver kortere, og at omkostningsforskellene mellem Aitgrys og GRAZAX® reduceres.
- 3. Endelig kan mangel på kapacitet føre til opstart af Aitgrys-behandling efter januar måned, hvilket vil medføre en øget risiko for manglende effekt i den pågældende sæson.

For at sandsynliggøre, at disse tre scenarier er realistiske, har ALK gennemgået det samlede salg af Aitgrys' initialpakker fra lancering i august 2024 og indtil november 2025, og kan konstatere, at 66% af alt salg finder sted udenfor januar måned mens 57% af dette salg har fundet sted udenfor et lidt bredere 6-ugers vindue omkring januar måned. Dermed synes det urealistisk, når Medicintilskudsnævnet forventer, at en så stor omlægning af behandlingen kan gennemføres i et sundhedsvæsen, hvor Aitgrys i dag i 57%-66% af tilfældene ikke anvendes, som nævnet lægger til grund for sin anbefaling.

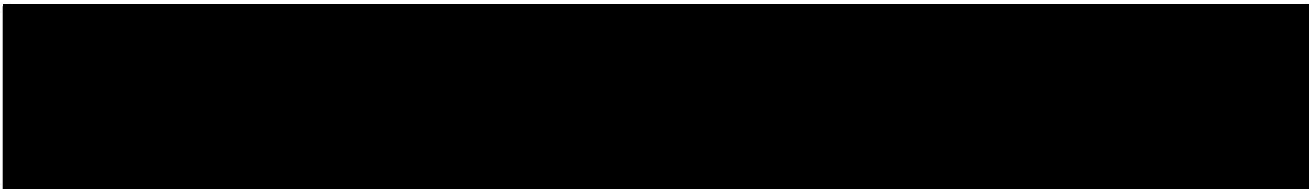
Tabel 5 Oversigt over årlig opstart af Aitgrys-behandling

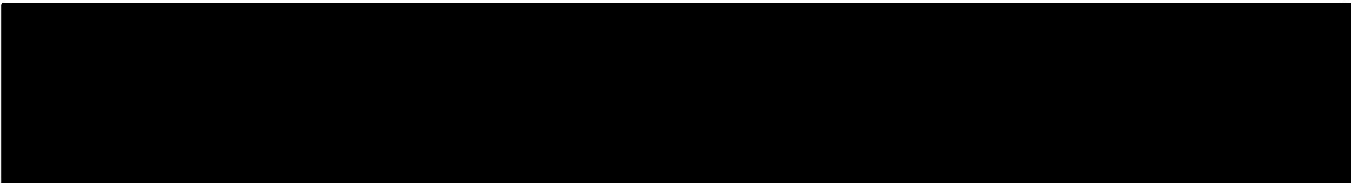
	Jan	Feb	Mar	Apr	Maj	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dec
Græspollenssæson ifølge Astma-Allergi Danmark												
Aitgrys år 1												
Aitgrys år 2												
Aitgrys år 3												

Note: Rød illustrerer opstart af Aitgrys 4 måneder før sæson. Blå illustrerer behandling før og under sæson.

2.4.3. Potentielle konsekvenser for Danmarks eksportindtjening

Hvis Medicintilskudsnævnet fastholder sin indstilling om at udfase tilskuddet til GRAZAX®, ser ALK en række konsekvenser for eksporten og skatteindtægter, som bør tages i betragtning.





Konsekvenserne for eksporten betyder også, at Medicintilskudsnævnets indstilling direkte modarbejder regeringens vision i "Strategi for life science frem mod 2030": *"Regeringens vision er, at Danmark skal være en førende life science-nation i Europa i 2030. Strategien skal understøtte sektorens muligheder for at fordoble eksporten frem mod 2030, og at sektorens løsninger i endnu højere grad bidrager ift. at skabe et sammenhængende, robust og fremtidssikret sundhedsvæsen"* (2).

2.4.4. Potentielle konsekvenser for udviklingen af fremtidige langtidsstudier

I Medicintilskudsnævnets indstilling forholder nævnet sig ikke til, at Aitgrys ikke havde signifikante data i år 2 efter behandlingsophør. Det vil sige, at Aitgrys ikke har dokumenteret sygdomsmodificerende effekt ifølge internationale guidelines (1,11,12), hvilket også er afspejlet i produktresuméet (21). ALK vil derfor sætte spørgsmålstegn ved, om man som myndighed kan se bort fra markante kliniske forskelle alene baseret på en indirekte sammenligning, der er leveret af den ene leverandør, og som kan kritiseres på flere punkter?

Hvis Medicintilskudsnævnet vælger at fastholde ligestillingen mellem Aitgrys og GRAZAX® – og dermed vægter pris højere end klinisk evidens – kan man risikere at underminere incitamentet for at udvikle langtidsstudier i fremtiden. Det underminerer også internationale guidelines, som efterspørger flere kliniske studier med AIT: *"There is an urgent need for more high-quality clinical trials on prevention in AIT and more high quality evidence"* (1). Da fundamentet for AIT er sygdomsmodifikation og langtidseffekt bør man anbefale at bruge de produkter, som har bedst dokumenterede kliniske data. Den europæiske guideline anbefaler følgende: *"Standardized AIT products with evidence of efficacy in the clinical documentation should be used when they are available"*.

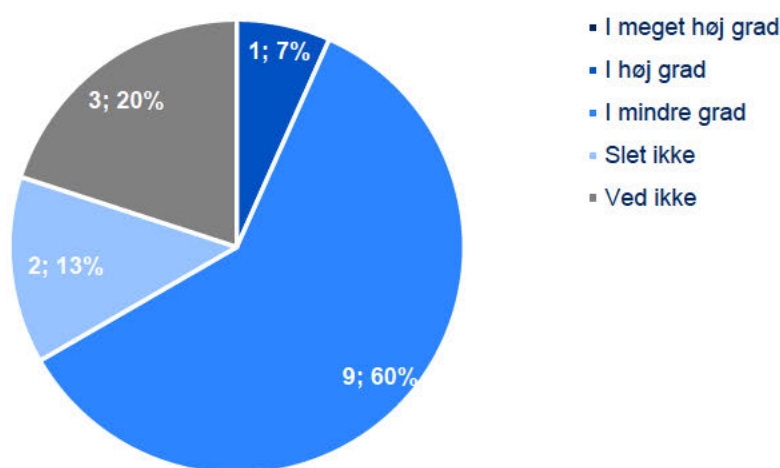
3. Medicintilskuds nævnets indstilling for subkutane produkter til behandling af hunde- og katteallergi

For de subkutane lægemidler til behandling af hunde- og katteallergi indstiller Medicintilskudsnævnet en ændring i tilskudsstatus, så lægemidlerne går fra at have generelt tilskud til ikke at have tilskud. Det indebærer, at hverken patienter, der er i behandling med de subkutane lægemidler, eller patienter, der skal initiere behandling, kan modtage tilskud.

Indstillingen fra Medicintilskudsnævnet er begrundet med, at evidensen for effekt af AIT med allergenekstrakt fra hund og kat er henholdsvis lav og moderat. Derudover lægger nævnet vægt på, at det er muligt at undgå allergener fra hunde og katte. Selvom den nuværende evidens er baseret på små studiepopulationer, kan resultaterne dog ikke afskrives blot på grund af publiceringsåret. Samtidig er det ikke altid muligt at undgå allergener fra hunde og katte. Særligt katteallergener og primært Fel d 1 er kendt for at være persistente, da allergenet kan blive i huset i lang tid, efter katten er flyttet ud. Dette understøttes af input fra klinikere, da 11 ud af 15 klinikere vurderer, at det i mindre grad eller slet ikke er muligt for deres patienter med hunde- eller katteallergi at undgå eksponering for allergener i hverdagen (figur 8) (se yderligere detaljer i bilag 4).

Generelt er børns hverdag og livskvalitet meget påvirket af deres allergi (35). Fx har børn, der går i klasse med mange katteejere, 9 gange større risiko for forværring af astma- og allergisymptomer end børn, der går i klasse med få katteejere (36). Medicintilskudsnævnets indstilling om at fjerne tilskuddet for de subkutane lægemidler til behandling af hunde- og katteallergi vil derfor også have betydning for patienterne – og måske særligt for børns trivsel i hverdagen.

Figur 8 Relevante klinikers vurdering af i hvor høj grad det er muligt for deres patienter med hunde- og katteallergi at undgå eksponering for allergenerne i deres hverdag (N=15)



4. Afsluttende bemærkninger om høringsprocessen for Medicintilskudsnævnets Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi

Afslutningsvis vurderer ALK det nødvendigt at påpege en række fejl og mangler i høringsprocessen for Medicintilskudsnævnets "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi", og en række uhensigtsmæssigheder i Lægemiddelstyrelsen implementering.

4.1. Bemærkninger om mangler i høringsprocessen

4.1.1. *Mangelfuld høring og utilstrækkelig oplysning*

Efter forvaltningslovens § 19 har ALK-Abelló A/S som part i sagen krav på en fyldestgørende partshøring, før Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse om tilskudsstatus for selskabets lægemidler. De lægevidenskabelige selskaber, patientforeninger og øvrige faglige organisationer, som Lægemiddelstyrelsen har inddraget høres derimod som faglige interessenter for at sikre, at en eventuel afgørelse træffes på et fuldt oplyst grundlag.

Det fremgår imidlertid af det udsendte høringsmateriale, at ændringen af tilskudsstatus for GRAZAX® ikke tydeligt var fremhævet over for hverken ALK eller de lægevidenskabelige selskaber, patientforeninger og øvrige faglige organisationer. Denne væsentlige konsekvens fremgår alene af bagvedliggende materiale til indstillingen uden et direkte link fra høringsbrevet, hvilket ubestrideligt kan have haft betydning for høringsparternes mulighed for at afgive et kvalificeret svar.

Når de lægevidenskabelige selskaber inddrages som led i den faglige oplysning af sagen, men uden at konsekvenserne af de foreslåede ændringer - herunder ændringen af GRAZAX® tilskudsklausul - tydeligt fremgår af høringsmaterialet, indebærer det en materiel svækkelse af sagens oplysning. Det er ALK's opfattelse, at dette forhold kan udgøre en sagsbehandlingsfejl af væsentlig betydning, fordi høringsgrundlaget ikke har givet hverken parterne den fornødne tid til eller de faglige selskaber mulighed for at udtale sig kvalificeret om de faktiske konsekvenser af den varslede ændring. Dermed er der meget, der indikerer, at både partshøringspligten og den almindelige oplysningspligt efter forvaltningsretlige grundsætninger er tilsidesat.

4.1.2. *Ændring af høringsmateriale uden orientering*

Lægemiddelstyrelsen har i brev af 9. oktober 2025 bekræftet, at høringsmaterialet på styrelsens hjemmeside blev ændret den 30. september 2025, uden at parterne blev informeret. Selvom ændringen efterfølgende beskrives som teknisk (ændring af fodnotenumre), indebærer den manglende underretning, at sagens dokumenter ikke har været stabile under høringsperioden, hvilket svækker retssikkerheden og kan medføre tvivl om høringsens gyldighed.

Hertil kommer, at der rettelig var tale om rettelse af en væsentlig reference. En sådan fremgangsmåde er uforenelig med kravet om gennemsigtighed og ligebehandling i forvaltningsprocessen.

4.2. Uhensigtsmæssig implementering af forsøgsordningen om fortrolige priser i primærsektoren

I en forsøgsperiode fra 1. juli 2025 til 30. juni 2028 kan Lægemiddelstyrelsen give generelt eller generelt klausuleret tilskud på baggrund af en forhandlet, fortrolig pris. Denne pris forhandles mellem virksomheden og regionernes indkøbsorganisation, Amgnos. Herefter vurderer regionerne, om man vil indgå en aftale, og den indgåede aftale sendes efterfølgende af virksomheden til Lægemiddelstyrelsen, der træffer en afgørelse på baggrund af Medicintilskudsnævnets indstilling og den indgåede aftale.

Loven lægger op til anvendelse på tre områder:

- 1) Nye, dyre lægemidler, hvor Medicintilskudsnævnet af økonomiske grunde vurderer, at der ikke kan meddeles tilskud
- 2) Lægemidler, der står til at miste tilskud af økonomiske grunde, som følge af en revurdering af tilskudsstatus
- 3) Lægemidler, hvor behandlingen udlægges fra sygehuse til praksissektoren.

I den opdaterede vejledning om implementering af forsøgsordningen ved revurderinger (VEJ nr. 9522 af 10/06/2025) tilkendegiver Lægemiddelstyrelsen, at forhandlingerne om en fortrolig prisaftale skal gennemføres inden afslutningen af den offentlige høring af Medicintilskudsnævnets indstilling. Det indebærer, at prisforhandlingerne foregår sideløbende med høringsprocessen, hvor lægevidenskabelige selskaber, patientorganisationer, brancheorganisationer og øvrige interessenter afgiver deres bemærkninger.

Den valgte model synes at være inspireret af sagsbehandlingen ved ansøgninger om generelt tilskud for et enkelt præparat, hvor forsøgsordningen aktiveres i forbindelse med partshøringen af den ansøgende virksomhed. Selvom denne parallelitet kan fremstå administrativt logisk, medfører den betydelige udfordringer i forbindelse med revurderinger.

4.2.1. Formålet med høring hos alle relevante interessenter tilsidesættes

Når forhandlinger og høring gennemføres parallelt, forhandles der på et grundlag, der endnu ikke er blevet kvalitetssikret gennem høringssvar fra relevante eksperter og interessenter.

Eventuelle fejl, unøjagtigheder eller mangler i Medicintilskudsnævnets indstilling, både kliniske og økonomiske, risikerer derfor at danne grundlag for prisforhandlingerne mellem virksomheden og Amgros, også selv om parterne er opmærksomme på disse forhold. Høringsprocessens primære funktion som faglig korrektion udvandes dermed betydeligt.

4.2.2. Fremdrift og hastighed prioriteres over hensynet til patienterne

Lægemiddelstyrelsen har på et dialogmøde med Lægemiddelindustriforeningen den 19. september 2025 samt i efterfølgende korrespondance oplyst, at praksis ved revurderinger er valgt for at fremme hastigheden i sagsbehandlingen, som i dag ofte strækker sig over mere end tre år.

Selv om hurtigere sagsbehandling er et legitimt og vigtigt hensyn, bør dette ikke ske på bekostning af en grundig proces med fuld inddragelse af kliniske eksperter. Risikoen er, at mange patienters behandlingsmuligheder påvirkes af et ønske om hurtighed frem for af et velunderbygget beslutningsgrundlag.

I den igangværende revurdering af tilskud til allergimedisin har Lægemiddelstyrelsens og Medicintilskudsnævnets egen sagsbehandling allerede strakt sig over 2½ år. Set i dette lys fremstår ønsket om at gennemføre samtlige prisforhandlinger parallelt med et tre måneders høringsvindue som en uhensigtsmæssig prioritering.

4.2.3. Forslag til løsninger

På baggrund af ovenstående observerede uhensigtsmæssigheder, foreslår ALK følgende tilpasninger til Lægemiddelstyrelsens implementering af forsøgsordningen:

- Ordningen om fortrolige priser er en prøveordning, og derfor bør Lægemedelstyrelsen ikke afvente den treårige prøveperiodes afslutning, men foretage løbende opdateringer af sin praksis, når man bliver opmærksom på uhensigtsmæssigheder, som f.eks. dem beskrevet ovenfor.
- Lægemedelstyrelsen bør opdatere sin praksis således, at hvis Medicintilskudsnævnet laver ændringer i sin indstilling efter endt høring, vil denne opdaterede indstilling danne grundlag for fortsatte forhandlinger. Dette vil give virksomheder, regionerne og Amgros, som forhandler på vegne af regionerne, mulighed for at forhandle på et stabilt og transparent grundlag.
- For at imødekomme Lægemedelstyrelsens ønske om fremdrift og øget hastighed i sagsbehandlingen af revurderinger, kan Lægemedelstyrelsen evt. opdatere sin praksis således at alene lægemidler, hvor forhandlingerne er påbegyndt under høringsfasen, kan færdigforhandles, når Medicintilskudsnævnets endelige indstilling foreligger. Dermed har både virksomheder og Amgros (på regionernes vegne) afsluttet alle indledende forhandlingsskridt, og en endelig forhandling kan f.eks. gennemføres med en frist på 14 dage, løbende parallel med Lægemedelstyrelsen øvrige sagsbehandling.
- Lægemedelstyrelsen bør præcisere, at forsøgsordningen ikke udelukker anvendelse af risikodeling mellem virksomheder og regionerne for lægemidler, der står til at miste tilskud som følge af revurdering således, at der kan indgås fortrolige aftaler baseret på volumen, forbrug og budgeteffekt. Loven, herunder forarbejderne, udelukker ikke at der fortsat kan anvendes økonomisk risikodeling som led i aftalerne.

5. Konklusion og anbefalinger

Afslutningsvis vil ALK samle op på vores kommentarer til Medicintilskudsnævnets indstilling:

- Vi finder, at Medicintilskudsnævnet i sin vurdering af den kliniske evidens for AIT med græspollen hverken afspejler den danske kliniske virkelighed, tager højde for de markante forskelle i evidensstyrke for sygdomsmodifikation – særligt hos børn eller anerkender de væsentlige forskelle i lægemidlernes godkendte indikationer.
- Vi finder, at den økonomiske analyse (omkostningssammenligning) har metodiske unøjagtigheder og mangler. Samtidig baserer den sig på et kortsigtsperspektiv (omkostninger under behandling), hvilket er uhensigtsmæssigt, når man vurderer en gruppe af lægemidler, hvor behandlingsmålet netop er at ændre patienternes sygdomsforløb efter endt behandling.
- Vi finder, at nævnets indstilling ikke tager højde for den kæmpe omlægning af græspollenbehandlingen, som indstillingen medfører, og at nævnets anbefaling om, at ca. 12.000 græspollenallergikere fremover skal opstarte behandling hos lægen i januar måned hvert år ikke er praktisk mulig, hvorved den teoretiske besparelse reduceres kraftigt eller forsvinder. Nævnet forholder sig desuden ikke til andre europæiske myndigheders afgørelser i tilsvarende sager, hvor den kliniske ligestilling netop er afvist.
- Vi finder, at nævnets indstillinger til AIT for kat og hund vil efterlade en stor gruppe patienter uden nødvendig behandling på et usikkert fagligt grundlag.
- Vi finder, at der er en række procesmæssige uhensigtsmæssigheder i Lægemiddelstyrelsens sagsbehandling af denne høring og i styrelsens implementering af forsøgsordningen om konfidentielle priser.

Samlet set anbefaler ALK:

- At Medicintilskudsnævnet ændrer sin indstilling til tilskudsklausul for GRAZAX®, så GRAZAX® fremover har klausuleret tilskud på linje med øvrige sublinguale AIT'er.
- At Medicintilskudsnævnet ændrer sin indstilling til AIT for hund og kat, således at disse lægemidler fremover har klausuleret tilskud på linje med de øvrige subkutane AIT'er.
- At Lægemiddelstyrelsen tager ALK's kommentarer om høringsprocessen og styrelsens implementering af forsøgsordningen om konfidentielle priser til efterretning, og at sidstnævnte løbende tilpasses under forsøgsordningen. ALK stiller sig naturligvis til rådighed for dialog om disse elementer.

6. Referencer

1. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, m.fl. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. april 2018;73(4):765–98.
2. Regeringen. Strategi for life science frem mod 2030 [Internet]. 2024 nov. Tilgængelig hos: Regeringen
3. Medicintilskudsnævnet. Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi [Internet]. 2025. Tilgængelig hos: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2025/hoering-over-medicintilskudsnaevnets-forslag-til-fremtidig-tilskudsstatus-for-laegemidler-mod-allergi/~media/F09CEE76CA0748AC9F4ECD22CFCC4770.ashx>
4. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Vejledning om udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler (VEJ nr 9153 af 09/03/2018) [Internet]. 2018 mar [henvist 21. juni 2023]. Tilgængelig hos: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2018/9153>
5. Brehler R, Melen E, Janson C, Abesinghe S, Njue A, Marcano Belisario J. Systematic literature review and adjusted indirect treatment comparisons of 2 allergen immunotherapy treatments for grass pollen-induced allergic rhinitis. I Valencia, Spanien; 2024.
6. Dansk Selskab for Allergologi. Allergen Immunoterapi. National behandlingsvejledning [Internet]. 2025. Tilgængelig hos: <https://dansk-allergi.dk/wp-content/uploads/DSA-IT-kliniske-retningslinjer-version-13.05.25.pdf>
7. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JGR, Rak S, Scadding GK, m.fl. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. marts 2012;129(3):717-725.e5.
8. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Grazax, frysetørrede sublinguale tabletter. 2025.
9. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, m.fl. Long-Term Clinical Efficacy of Grass-Pollen Immunotherapy. *N Engl J Med*. 12. august 1999;341(7):468–75.
10. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, m.fl. Effect of 2 Years of Treatment With Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: The GRASS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 14. februar 2017;317(6):615.
11. EMA. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases [Internet]. 2008. Tilgængelig hos: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf
12. Bachert C, Larché M, Bonini S, Canonica GW, Kündig T, Larenas-Linnemann D, m.fl. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation—a WAO statement. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8:29.
13. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, m.fl. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. februar 2018;141(2):529-538.e13.
14. EAACI 2025: Effectiveness of Allergy Immunotherapy on Symptom-Relieving Medication Use: Results From the Real World Evidence of Allergy Immunotherapy (RELY) Study. I 2025 [henvist 17. september

2025]. Tilgængelig hos: <https://www.ciplamed.com/quick-reads/conferencehighlights/eaaci-2025-effectiveness-of-allergy-immunotherapy-on-symptom-relieving-medication-use>

15. Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Freemantle N, Fritzsche B. Real-world, long-term effectiveness of allergy immunotherapy in allergic rhinitis: Subgroup analyses of the REACT study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. august 2023;152(2):445-452.e4.
16. Howarth P, Malling H -J., Molimard M, Devillier P. Analysis of allergen immunotherapy studies shows increased clinical efficacy in highly symptomatic patients. *Allergy*. marts 2012;67(3):321–7.
17. Didier A, Malling H -J., Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M, m.fl. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Experimental Allergy*. maj 2013;43(5):568–77.
18. FDA. ORALAIR® [Internet]. 2012 [henvist 22. september 2025]. Tilgængelig hos: <https://www.fda.gov/media/88432/download>
19. Didier A, Malling H, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clinical & Translational All.* januar 2015;5(1):12.
20. Devillier P, Wahn U, Zielen S, Heinrich J. Grass pollen sublingual immunotherapy tablets provide long-term relief of grass pollen-associated allergic rhinitis and reduce the risk of asthma: findings from a retrospective, real-world database subanalysis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2. december 2017;13(12):1199–206.
21. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Aitgrys, sublinguale resoribletter 300 RI. 2024.
22. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, m.fl. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. januar 2009;123(1):160-166.e3.
23. Hamelmann E, Hammerby E, Scharling KS, Pedersen M, Okkels A, Schmitt J. Quantifying the benefits of early sublingual allergen immunotherapy tablet initiation in children. *Allergy*. 26. december 2023;all.15985.
24. Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, de Beaumont O, Le Gall M, m.fl. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. september 2011;128(3):559–66.
25. Taylor M, Ronaldson S, Shenton R, Bech P, Bufer. Economic evaluation of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet (Grazax®) in children. *CEOR*. april 2014;187.
26. Vogelberg C, Hamelmann E, Wahn U, Domdey A, Pollock RF, Grand TS. Cost-Effectiveness Of The SQ® Grass SLIT-Tablet In Children With Allergic Rhinitis: A German Payer Perspective. *CEOR*. november 2019;Volume 11:637–49.
27. Hollandsk sag [Internet]. 2025. Tilgængelig hos: <https://uitspraken.rechtspraak.nl/details?id=ECLI:NL:RBGEL:2025:8160>
28. Lund K, Kito H, Skydtsgaard MB, Nakazawa H, Ohashi-Doi K, Lawton S. The Importance of Tablet Formulation on Allergen Release Kinetics and Efficiency: Comparison of Freeze-dried and Compressed Grass Pollen Sublingual Allergy Immunotherapy Tablet Formulations. *Clinical Therapeutics*. april 2019;41(4):742–53.

29. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, m.fl. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. oktober 2007;120(4):863–9.
 30. Poulsen RH, Plaschke P, Bjerrum AS, Haakansson K, Porsbjerg C, Bjerring N, m.fl. Dansk Lungemedicinsk Selskab. 2024 [henvist 29. september 2025]. Astma - Monitorering og behandling af milde til moderat astma. Tilgængelig hos: <https://lungemedicin.dk/astma-monitorering-og-behandling-af-mild-til-moderat-astma/>
 31. de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PLP. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax*. juli 2012;67(7):582–7.
 32. van Gent R, van Essen-Zandvliet EEM, Klijn P, Brackel HJL, Kimpen JLL, van Der Ent CK. Participation in Daily Life of Children with Asthma. *Journal of Asthma*. januar 2008;45(9):807–13.
 33. Pedersen S. Asthma control in children: Is it important and can we measure it? *Paediatric Respiratory Reviews*. januar 2016;17:36–8.
 34. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of Life in Allergic Rhinitis and Asthma: A Population-based Study of Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. oktober 2000;162(4):1391–6.
 35. Romano Rodriguez M, Loftager ASL, Bengtsson SD, Bøgelund M, Aagren M, Maia E Costa J, m.fl. Late Breaking Abstract - Burden of allergic rhinitis in children in the UK and Canada: A cross-sectional study. I: *Paediatric bronchology* [Internet]. European Respiratory Society; 2023 [henvist 20. december 2023]. s. PA1655. Tilgængelig hos: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2023.PA1655>
 36. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renström A, Hedrén M, m.fl. Worsening of Asthma in Children Allergic to Cats, after Indirect Exposure to Cat at School. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. marts 2001;163(3):694–8.
-

STATISTICAL STATEMENT ON THE RTI ANALYSES

By Martin Krogager Eeg, HTA Statistician, ME-TA, November 2025

The indirect comparison reports no statistically significant differences between the two sublingual immunotherapy (SLIT) tablets at the analysed time points.

The conclusion is based on analysis across different definitions of seasons (entire vs peak), different study populations, and different endpoints, and at two single time points.

The differences in treatment evidence are handled using a standardised mean differences (SMD) approach and random effects to mitigate differences between studies.

The well-known limitations in this approach are often acceptable in HTA where both evidence and access to patient-level data across companies are restricted. In the case of **grass pollen treatment**, however, it is important to include the following considerations:

Different season definitions. Even with the entirely equal treatment response, the variation in placebo and active scores, calculated for entire season versus peak season, may not be proportional with the mean difference between treatments (assumption in the SMD calculation), which would diminish the interpretation of the treatment effect.

Different endpoints. To examine the treatment effect, it is important to consider medication as well as symptoms: symptoms can be minimized when rescue medication is applied liberally, whereas the use of rescue medication can be minimized if leaving symptoms untreated is acceptable. It would therefore be optimal to look at a combined score for symptoms and medication, preferably the relative reduction in total combined score.

Time point analysis. For the SLIT tablet to induce effects, the treatment effect must be estimated from an endpoint that includes the complete intended treatment period. The SLIT tablet is prescribed for a period of 3 years, and treatment modification for immunotherapy is considered years after treatment ends. Therefore, a period of 5 years—to include the initial treatment period, the peak effect period at years 2 and 3, and the post-treatment period for persistent treatment effect and waning—would be appropriate. Important treatment properties are too easily overlooked when comparison of treatments is performed at only 2 time points.



ALK-Abelló Nordic A/S
Bøge Alle 6-8
2970 Hørsholm
Denmark

T (+45) 3816 7070
F (+45) 3816 7099
W alik.dk

Lægemiddelstyrelsen

Hørsholm,
Marts 2025

Rykker for svar på indsigelse vedrørende sammenligning af AIT-GRYS og GRAZAX® i sagsnr. 2023040821 per 28.juni 2023.

Page 1/6

Lægemiddelstyrelsen har i sin sagsfremstilling vedrørende afgørelsen om generelt klausuleret tilskud til AITGRYS sublinguale tabletter anvendt en indirekte sammenligning med ALK's græspollentablet GRAZAX®.

Vi indsendte en indsigelse den 15. september 2023 og modtog en bekræftelse på modtagelse fra sektionsleder Ulla Kirkegaard Madsen den 19. september 2023.

ALK har en særlig retslig interesse i denne sag, da sammenligningen med GRAZAX® er misvisende og kan have betydelige konsekvenser for ALK.

Da vi endnu ikke har modtaget svar på vores indsigelse, henvender vi os derfor igen. I henhold til forvaltningslovens §§ 22 og 24 anmoder vi om et skriftligt og begrundet svar inden for en overskuelig tidsramme. Vi henleder desuden opmærksomheden på forvaltningslovens §23, hvorefter en afgørelse skal meddeles hurtigst muligt.

Vi ønsker endnu engang at udtrykke vores bekymring over de konklusioner, som er draget i afgørelsens sammenligning af AITGRYS og GRAZAX®, som vi mener er tvivlsomme og ikke baseret på korrekt tolkning af de videnskabelige data.

I afgørelsen fra 2023 står der, at lægemiddelstyrelsen vurderer, at den behandlingsmæssige værdi af AITGRYS er på samme niveau som GRAZAX®, og at der ikke er nogen statistisk signifikant forskel i kort- og langtidseffekt mellem de to lægemidler:

"Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at den indirekte sammenligningsanalyse indikerer, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem AITGRYS og Grazax på kort- og langsigte" og vi finder ikke, at der i øvrigt er forhold ved lægemidlerne, der giver anledning til at tro, at der skulle være forskel i korttids- og langtidseffekten på de to lægemidler"

Denne vurdering mener vi ikke er korrekt, særligt hvad angår langtidseffekten af de to behandlinger, da vurderingen er baseret på en post-hoc analyse af AITGRYS data.

1. Uenighed om påvisning af langtidseffekten

GRAZAX® er den eneste sublinguale behandling til græspollenallergi, der har en godkendt indikation som "sygdomsmodificerende behandling" ifølge produktresuméet. Denne effekt er veldokumenteret i to studier.^{1,2}

For at opnå betegnelsen "sygdomsmodificerende behandling" kræver både Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Verdensorganisationen for Allergi (World Allergy Organization, WAO), at der er dokumentation for vedvarende effekt op til to år efter afsluttet behandling.^{3,4}

AITGRYS opfylder ikke dette kriterium

For AITGRYS er der kun påvist en signifikant effekt i det første år efter afsluttet behandling, men effekten i det følgende år er ikke signifikant. Det primære endepunkt (Adjusted Average Symptom Score, AAdSS) er signifikant i år 4, men data for AAdSS i år 5, som er to år efter afsluttet behandling, er ikke offentliggjort i peer-reviewed litteratur, men fremgår af et dokument fra Den Amerikanske Lægemiddelstyrelse (U.S. Food and Drug Administration, FDA). Her viser tabel 23 på side 61 en non-signifikant effekt på AASS i år 5 (-14,3%, $P=0.1854$)⁵

Post-hoc analyse giver ikke et entydigt billede

En post-hoc analyse af studiet VO53.06⁶ vurderede et alternativt endepunkt (Daily Combined Score, DCS). Selvom denne analyse viste en signifikant effekt på DCS i år 5, kunne der ikke påvises signifikant effekt på symptomer alene (målt ved Daily Rhino-Conjunctivitis Total Symptom Score, DRTSS). Se figur 2 i studiet.

Vi mener derfor, at selv hvis man accepterer data fra post-hoc analysen, kan man ikke konkludere, at alle sekundære endepunkter er ens, som det anføres i afgørelsen:

- *"For det 5. år viste studiet, at Daily Combined Score (DCS) var signifikant forbedret sammenlignet med placebo for patienter, der blev behandlet 4 måneder før pollensæsonen, men ikke for de patienter, der blev behandlet 2 måneder før pollensæsonen. En lignende statistisk signifikant forskel sås mellem placebo og AITGRYS for alle andre effektvariable efter år 4 og 5."*

Denne konklusion overser, at Adjusted Average Symptom Score (AAdSS) i år 5 ikke var signifikant (oprindelige primære endepunkt), og at Daily Rhino-Conjunctivitis Total Symptom Score (DRTSS) heller ikke viste en signifikant forskel i post-hoc analysen.

På baggrund af ovenstående non-signifikante resultat af primære endepunkt har hverken EMA eller FDA godkendt AITGRYS som sygdomsmodificerende behandling, da der

ikke har kunnet dokumenteres langtidseffekt 2 år efter endt behandling i den oprindelige analyse.

Paul-Ehrlich-Institut, det tyske forbundsinstitut for vacciner og biomedicinske lægemidler, har publiceret nedstående ang. AITGRYS per februar 2024:

"a sustained effect could be shown over the first three study years while on treatment, while a long-term treatment effect could not be demonstrated." P.11

"A sustained treatment effect over three grass pollen seasons while on treatment could be demonstrated in long-term study VO53.06. In the first treatment-free follow-up grass pollen season (year 4), the treatment effect attenuated, but still reached statistical significance over placebo. In the second treatment-free follow-up year (year 5), the treatment effect further attenuated and did not reach statistical significance over placebo. Thus, a disease-modifying effect could not be demonstrated with AASS in long-term study VO53.06." p.16 (Ref: PEI public assessment report 12.02.2024. Dokument vedhæftet)

ALK mener derfor ikke, at de 2 produkter kan sammenstilles, når man vurderer langtidseffekt, og vi står undrende over, at Lægemiddelstyrelsen baserer deres vurdering på en post-hoc analyse af AITGRYS data.

Forskellen fremgår også ved en direkte sammenligning af de godkendte indikationer for de to produkter, indsat nedenfor.

Aitgrys SmPC:

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af græspollenudløst allergisk rhinitis med eller uden konjunktivitis hos voksne, unge og børn (over 5 år) med klinisk relevante symptomer, som er bekræftet via en positiv hudpricktest og/eller specifik IgE-test over for græspollen.

GRAZAX® SmPC:

4.1 Terapeutiske indikationer

Sygdomsmodificerende behandling af græspolleninduceret rhinitis og konjunktivitis hos voksne og børn fra 5 år med klinisk relevante symptomer og diagnosticeret med en positiv hudpricktest og/eller specifik IgE test over for græspollen.

2. Manglende konstant behandling og sygdomsmodificerende effekt:

GRAZAX® kræver en daglig tablet kontinuerligt i tre år, mens AITGRYS kræver behandling i en begrænset periode på ca 8 måneder per år, efterfulgt af en pause på ca 4 måneder, hvilket betyder, at patienterne ikke modtager kontinuerlig behandling. Denne

forskel i behandlingsforløb understøtter yderligere, at behandlingerne ikke er sammenlignelige og vi mener, at det kan diskuteres om de ca 4 måneders pause fra behandling kan forklare den manglende sygdomsmodificerende effekt ved behandling med AITGRYS.

De kliniske data viser, at det kræver kontinuerlig behandling for at opnå den ønskede sygdomsmodifikation¹. Dette understøttes af retningslinjer på området⁷.

Ligeledes anerkender DSA vigtigheden af kontinuerlig behandling i deres statement der indgår i afgørelsen fra Lægemiddelstyrelsen:

" DSA anfører generelt, at compliance er af betydning for behandlingens sikkerhed og effektivitet, og en samarbejdsaftale er vigtigt"

Vigtigheden af de tre års konstant behandling underbygges af et studie, som undersøgte behandling med ALK 225 Alutard Phleum pratense eller GRAZAX® i 2 år kontinuerligt. Resultaterne herfra viste, at 2 års behandling ikke var tilstrækkeligt i forhold til at vise vedvarende klinisk effekt 1 år efter behandlingsophør.⁸

Det er veldokumenteret, at GRAZAX® kræver kontinuerlig behandling i mindst tre år for at opnå en langvarig sygdomsmodificerende effekt. Der er ikke videnskabelig støtte for, at AITGRYS, som kun anvendes i en periode på ca 8 måneder per år, kan give en tilsvarende langtidseffekt som GRAZAX, som anbefales at blive doseret dagligt over en treårig periode.

3. Langtidseffekt af GRAZAX hos børn:

Kliniske studier har endvidere dokumenteret, at GRAZAX også har en vedvarende sygdomsmodificerende effekt hos børn fra 5-12 år op til 2 år efter afsluttet behandling². Producenten af AITGRYS har ikke publiceret tilsvarende studie blandt børn, hvorved der ikke kan konkluderes noget vedrørende langtidseffekt hos denne population ved brug af lægemidlet AITGRYS. Dette mener vi også, bør afspejles og separeres i lægemiddelstyrelsens vurdering af produkterne.

På baggrund af ovenstående punkter anser vi den indirekte sammenligning mellem GRAZAX® og AITGRYS mangelfuld, da AITGRYS ikke har demonstreret langtidseffekt 2 år efter endt behandling hverken for børn eller voksne.

Med reference til ovenstående betydelige forskelle særligt hvad angår langtidseffekt og dosis-regimer for de 2 produkter, beder vi derfor om, at teksten i afgørelsen revideres;

"Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at den indirekte sammenligningsanalyse indikerer, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem AITGRYS og Grazax på kort- og langsigte og vi finder ikke, at der i øvrigt er forhold ved lægemidlerne, der giver anledning til at tro, at der skulle være forskel i korttids- og langtidseffekten på de to lægemidler"

Den oprindelige afgørelse er vedhæftet, med misvisende tekst highlighted. ALK finder det afgørende at understrege, at post-hoc-analyser ikke kan sidestilles med resultater fra randomiserede, kontrollerede studier (RCT).

Vi er opmærksomme på, at formuleringer fra Lægemiddelstyrelsens afgørelse aktivt anvendes i markedsføringsøjemed og desuden er blevet brugt som citat og reference i en klagesag ved ENLI¹ (KO-2024-3608, side 6)⁹.

Selvom EMA og FDA ikke har godkendt betegnelsen 'sygdomsmodificerende behandling' for AITGRYS, har Lægemiddelstyrelsen anført, at produkterne vurderes som ækvivalente med hensyn til både kort- og langtidsvirkning. Denne vurdering omfatter implicit både børn og voksne, da der ikke er angivet nogen aldersdifferentiering.

Den formulering, der i afgørelsen sidestiller produkterne på alle relevante parametre baseret på en post-hoc analyse, kan utilsigtet reducere betydningen af RCT-langtidsstudier med statistisk signifikans. Dette giver anledning til bekymring, da det kan danne præcedens for fremtidige vurderinger, hvor robuste kliniske studiedata risikerer at blive tilsidesat.

På denne baggrund finder vi det væsentligt, at spørgsmålet belyses yderligere, og vi opfordrer Lægemiddelstyrelsen til at foretage en fornyet gennemgang af datagrundlaget samt afgørelsens formulering.

Vi ser frem til jeres tilbagemelding og står til rådighed for eventuelle spørgsmål eller en videre dialog.

17.3.2025
Marianne Witten
Medicinsk direktør
ALK Nordic



¹ ENLI står for Etisk Nævn for Lægemiddelindustrien. Det er et uafhængigt nævn under Lif (Lægemiddelindustriforeningen)

1. Stephen R Durham, Waltraud Emminger, Alexandet Kapp, and others: SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):717-725.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.973. Epub 2012 Jan 29.
2. Erkka Valvovirta, Thomas H Petersen, Teresa Piotrowska and others: 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. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.014. Epub 2017 Jul 6.
3. EMA guideline: EMA Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases, European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006
4. Bachert et al *World Allergy Org Journal* (2015) 8:29, DOI 10.1186/s40413-015-0078-8
5. Link FDA-dokument: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Allergens/UCM393039.pdf>
6. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy*. 2015 May 22;5:12
7. Graham Roberts, Oliver Pfaar, and others: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, vol. 73, no. 4, p. 765–798, 2018
8. Guy Scadding, Moises A. Calderon, Mohammed H. Shamji: Effect of 2 Years of Treatment With Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis. *The GRASS Randomized Clinical Trial* doi:10.1001/jama.2016.21040. *JAMA*. 2017;317(6):615-625
9. Link ENLI klage: KO Afgørelse <https://www.enli.dk/media/tlxa0fzy/ko-2024-3608.pdf>



ALK-Abelló Nordic

21. august 2025

Att.: Marianne Witten

Sagsnr. 2023113341

Reference ilt

T +45 20634512

E ilt@dkma.dk

Kære Marianne Witten

Tak for jeres henvendelse af den 15. september 2023 og jeres rykker af den 19. marts 2025, hvor I gør indsigelse mod sammenligningen af Aitgrys og Grazax i afgørelse af 28. juni 2023 om generelt klausuleret tilskud til Aitgrys.

I skriver i jeres oprindelige henvendelse, at Lægemiddelstyrelsen i behandlingen af tilskudsansøgningen for Aitgrys har sammenlignet Aitgrys med Grazax, og at der i forbindelse med denne sammenligning, er fremkommet konklusioner, som I mener ikke er korrekte eller yderst tvivlsomme. I jeres rykker har I udfoldet jeres indsigelse og anmodet os om at revidere formuleringer i teksten.

Vi har den 8. maj 2025 bedt Stallergenes Greer om at sende deres eventuelle bemærkninger til jeres indsigelse og har den 21. maj 2025 modtaget svar fra Stallergenes Greer. De imødegår jeres kritikpunkter og fremhæver, at der siden 2023 ikke er ny evidens, som indikerer, at Lægemiddelstyrelsens beslutning bør ændres.

Svar

Vi er enige i, at Grazax er den eneste sublinguale behandling mod græsallergi, der har "sygdomsmodificerende behandling" som godkendt indikation.

Vi tager jeres indsigelse til efterretning og anerkender, at den indirekte sammenligningsanalyse ikke kan sige noget om effekter efter 2 år (langtidseffekter), hvilket derfor ikke burde have været omtalt i vores afgørelse af 28. juni 2023. I henhold til jeres anmodning, har vi udfærdiget en berigtiget afgørelse, hvor redegørelsen for studiet VO53.06 og den indirekte sammenligning af Aitgrys og Grazax samt henvisninger hertil i begrundelsen er revideret. Vi vil inden for kort tid erstatte vores oprindelige afgørelse på hjemmesiden med den berigtigede afgørelse.

Med venlig hilsen

Iben Lund Thonesen
Teamleder

Spørgeskemaundersøgelse blandt relevante klinikere

I forbindelse med udarbejdelsen af høringssvaret til Medicintilskudsnævnets "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi" udsendte ALK et spørgeskema målrettet klinikere, der har erfaring med behandling af allergi.

Spørgeskemaet havde særligt fokus på følgende to områder:

- Sublingual behandling af græspollenallergi
- Subkutan behandling af katte- og hundeallergi

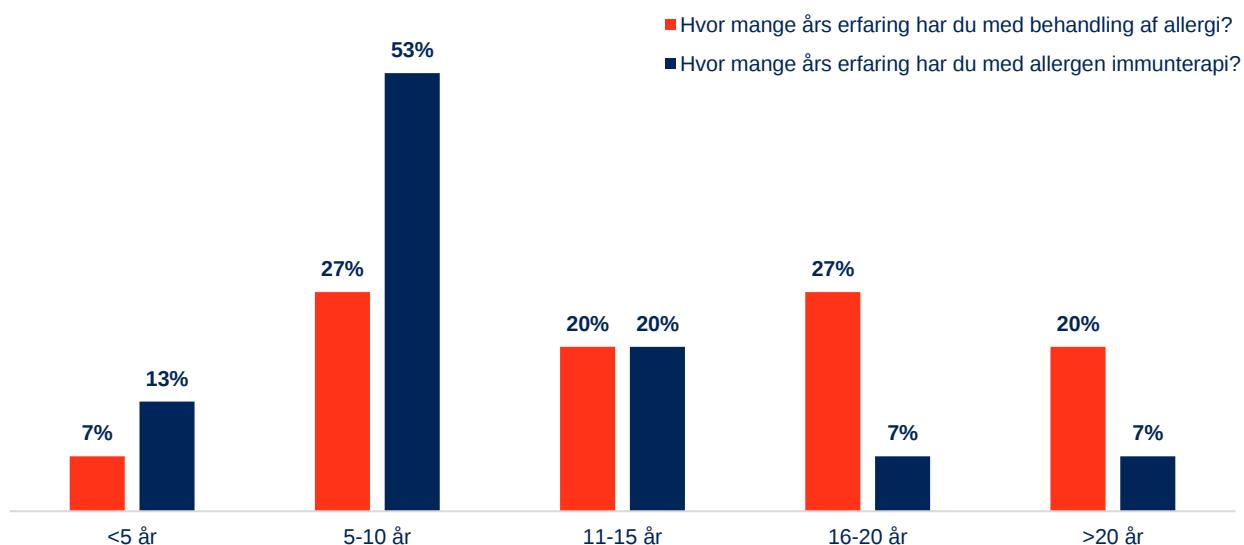
Overblik over respondenter

I alt 15 klinikere svarede på spørgeskemaet med et gennemsnitligt antal års erfaring med behandling af allergi på ca. 16 år og et gennemsnitligt antal års erfaring med allergen immunterapi på ca. 10 år.

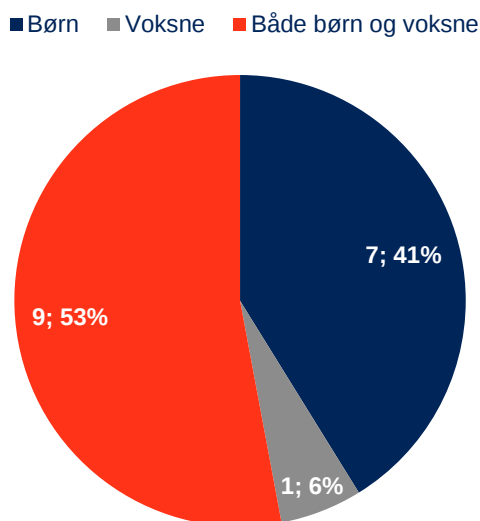
Fordelingen af antal års erfaring blandt klinikerne er illustreret i figur 1.

Størstedelen af klinikerne havde erfaring med behandling af både børn og voksne, 7 havde kun erfaring med børn, og 1 kliniker havde kun erfaring med behandling af voksne (figur 2).

Figur 1 Antal års erfaring med henholdsvis behandling af allergi og allergen immunterapi (N=15)



Figur 2 Fordeling af klinikernes erfaring med behandling af henholdsvis børn, voksne eller både børn og voksne (N=15)



Resultater vedrørende sublingual behandling af græspollenallergi

I spørgeskemaet blev klinikerne stillet en række spørgsmål vedrørende sublingual behandling af græspollenallergi. Vi præsenterer i de følgende afsnit resultaterne af disse.

Vigtige faktorer i behandlingen af patienter med græspollenallergi

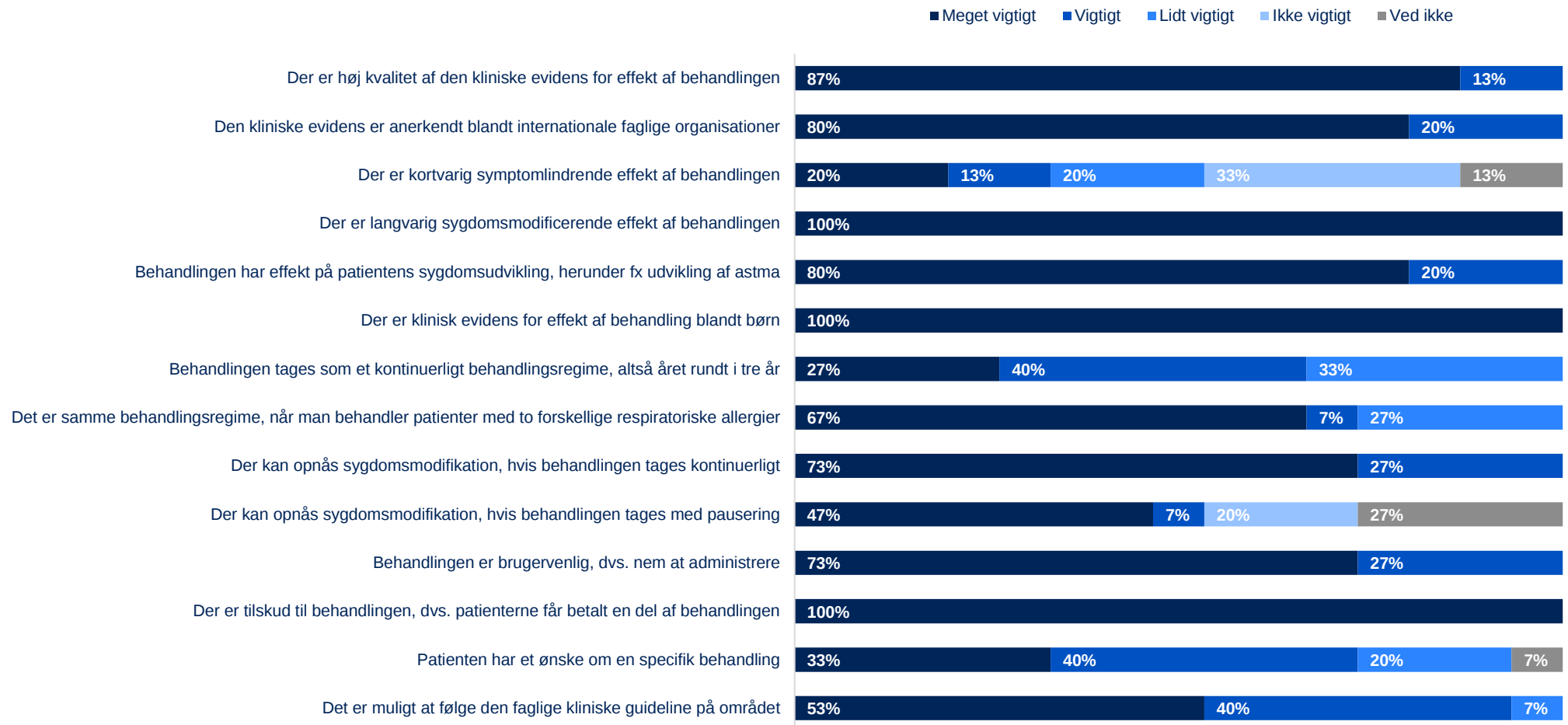
I forhold til behandlingen af patienter med græspollenallergi vurderede alle klinikere faktorer som en langvarig sygdomsmodificerende effekt, effekt blandt børn og tilskud til behandlingen som meget vigtige, når de udvælger behandling til deres patienter.

Derudover blev faktorer som høj kvalitet af klinisk evidens, anerkendelse af klinisk evidens blandt internationale faglige organisationer, effekt på sygdomsudvikling, sygdomsmodifikation ved kontinuert behandling og brugervenlighed vurderet som enten vigtige eller meget vigtige blandt alle klinikere.

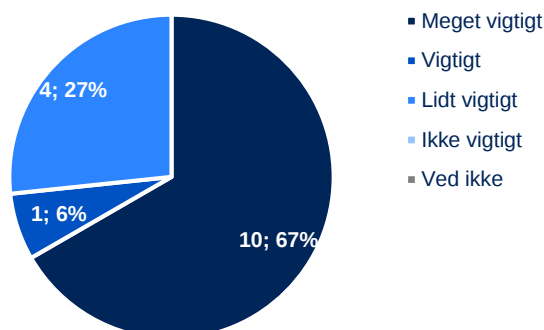
Kortvarig symptomlindrende effekt blev af størstedelen af klinikerne vurderet som lidt vigtig eller ikke vigtig.

Klinikernes vurdering af betydningen af de forskellige faktorer for valget af behandling til patienter med græspollenallergi er illustreret i figur 3.

Figur 3 Fordeling af besvarelser til spørgsmålet: Når du vælger behandling til dine patienter med græspollenallergi, hvor vigtigt anser du så følgende faktorer for at være for din beslutning? (N=15)



Figur 4 Fordeling af besvarelser til spørgsmålet: Når du vælger behandling til dine patienter med græspollenallergi, hvor vigtigt anser du så følgende faktorer for at være for din beslutning: Det er samme behandlingsregime, når man behandler patienter med to forskellige respiratoriske allergier? (N=15)



Klinikernes opfattelse af GRAZAX® og Aitgrys

For at få en bedre forståelse af klinikernes opfattelse af henholdsvis GRAZAX® og Aitgrys inkluderede spørgeskemaet konkrete spørgsmål til de to produkter.

I alt svarede 14 klinikere på udsagn om GRAZAX®, hvor alle 15 svarede på udsagn om Aitgrys. Resultatet af besvarelserne viser, at størstedelen af klinikerne vurderede GRAZAX® til at opfylde de listede udsagn, hvor klinikernes vurdering af Aitgrys var mere uklar og differentieret.

For GRAZAX® vurderede alle 14 klinikere, at der i meget høj grad er høj kvalitet af den kliniske evidens for effekt, og at der i meget høj grad er klinisk effekt for behandlingen blandt børn. Derudover vurderede alle 14 klinikere, at der i høj eller meget høj grad findes anerkendelse af den kliniske evidens for GRAZAX® blandt internationale faglige organisationer, at der er langvarig sygdomsmodificerende effekt af GRAZAX®, at der kan opnås sygdomsmodifikation ved kontinuerlig behandling, og at GRAZAX® er brugervenlig. Figur 5 giver et overblik over klinikernes vurdering af GRAZAX® på alle listede udsagn.

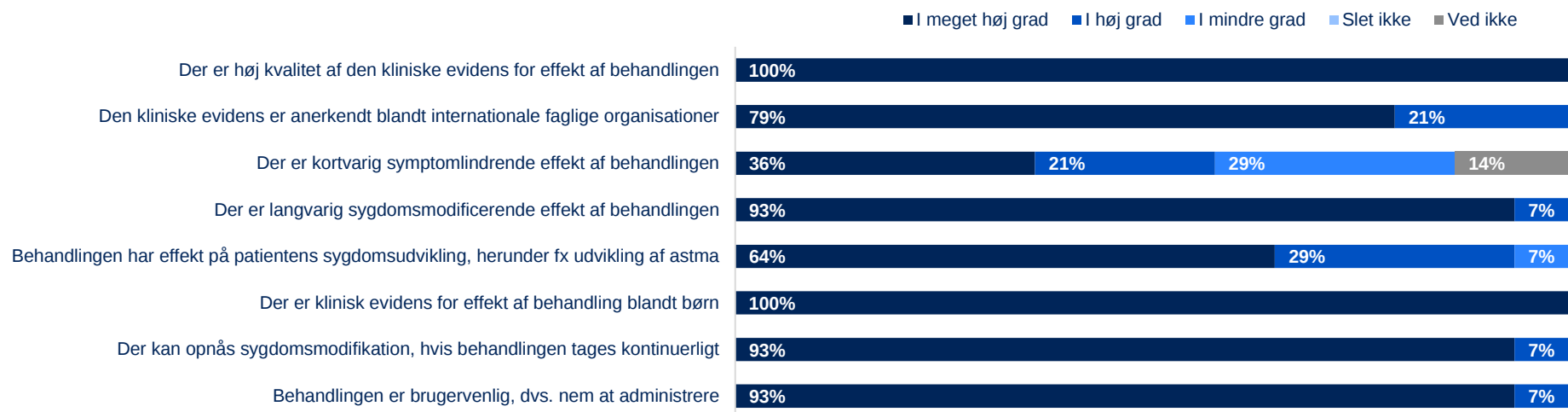
For alle de listede udsagn svarede minimum 1/3 af de 15 klinikere "ved ikke" for Aitgrys. Blandt de klinikere, der ikke svarede "ved ikke", vurderede størstedelen, at der slet ikke er langvarig sygdomsmodificerende effekt ved behandling med Aitgrys, at Aitgrys slet ikke har effekt på patienternes sygdomsudvikling, og at der slet ikke kan opnås sygdomsmodifikation ved pauseret behandling med Aitgrys. Dog vurderede størstedelen, at der i høj eller meget høj grad er høj kvalitet af den kliniske evidens for Aitgrys, at der er kortvarig symptomlindrende effekt ved behandling med Aitgrys, og at behandling med Aitgrys er brugervenlig. Figur 6 giver et overblik over klinikernes vurdering af Aitgrys på alle udsagn.

Klinikernes vurdering af betydningen af Medicintilskudsnævnets indstilling for tilskuddet til GRAZAX®

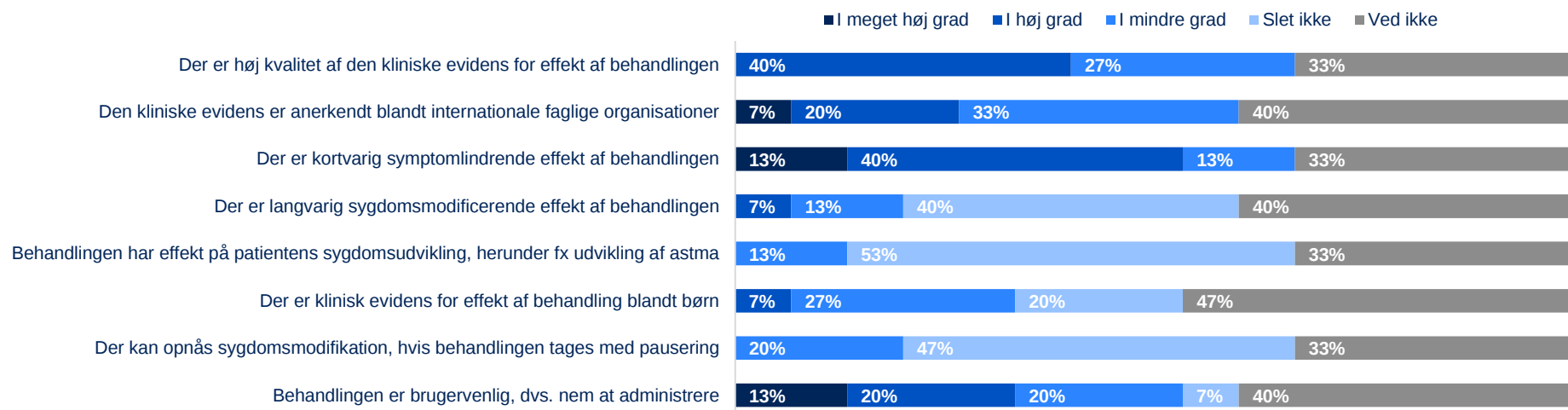
Endelig blev klinikerne spurgt om deres vurdering af Medicintilskudsnævnets indstilling for tilskuddet til GRAZAX®. 13 af de 15 klinikere rapporterede, at de i høj eller meget høj grad har betænkeligheder ved patienternes behandlingscompliance ved et pauseret behandlingsregime sammenlignet med et kontinuerligt behandlingsregime (figur 7).

Derudover vurderede samme andel af klinikerne (13 ud af 15), at det i meget høj grad vil have negativ betydning for deres patienters behandlingsresultater, hvis Lægemiddelstyrelsen vælger at følge Medicintilskudsnævnets indstilling for GRAZAX®. De resterende 2 klinikere vurderede, at det i høj grad vil have negativ betydning (figur 8).

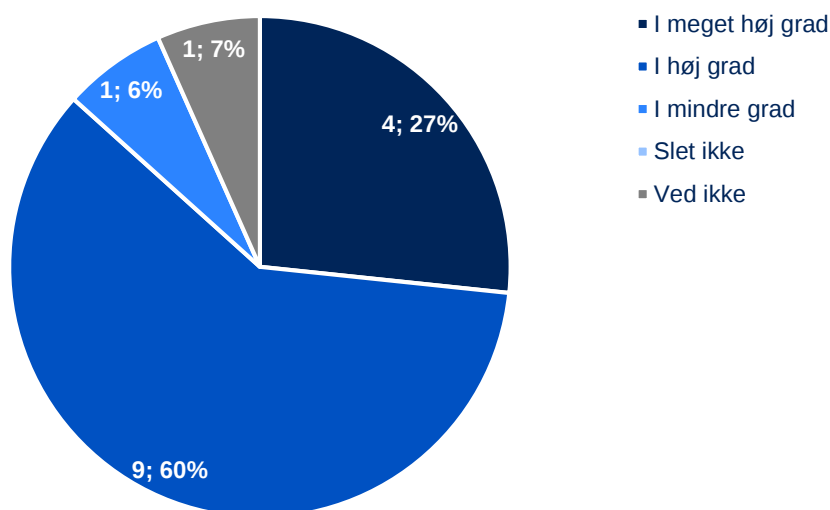
Figur 5 Fordeling af besvarelser til spørgsmålet: I hvor høj grad mener du, at GRAZAX® opfylder følgende udsagn? (N=14)



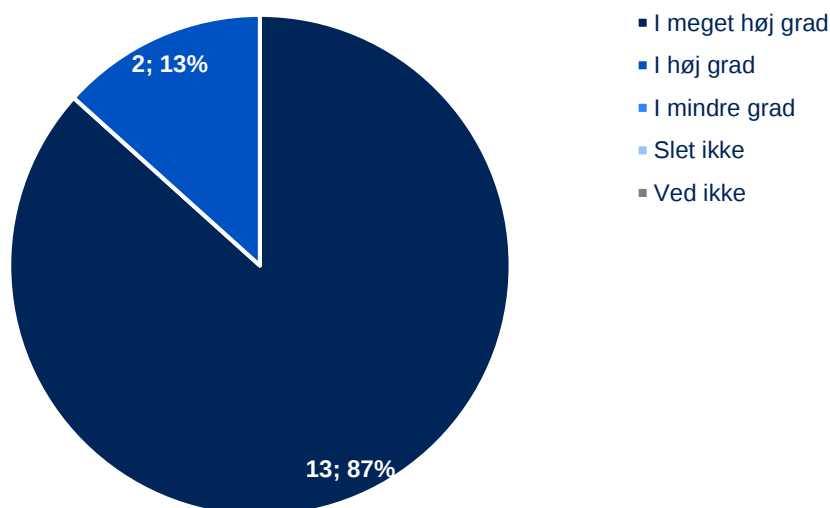
Figur 6 Fordeling af besvarelser til spørgsmålet: I hvor høj grad mener du, at Aitgrys opfylder følgende udsagn? (N=15)



Figur 7 Fordeling af besvarelser til spørgsmålet: I hvor høj grad har du betænkeligheder omkring patienternes behandlingscompliance ved et pauseret behandlingsregime sammenlignet med et kontinuerligt behandlingsregime? (N=15)



Figur 8 Fordeling af besvarelser til spørgsmålet: I hvilken grad vurderer du, at indstillingen for GRAZAX® vil have negativ betydning for dine patienters behandlingsresultater, hvis Lægemiddelstyrelsen vælger at følge Medicintilskudsnævnets indstilling? (N=15)



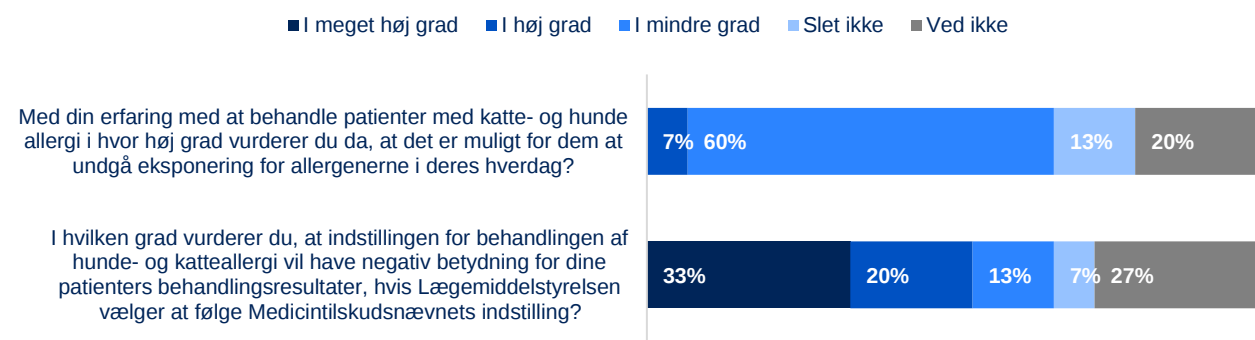
Resultater vedrørende subkutan behandling af katte- og hundeallergi

I spørgeskemaet blev klinikerne også stillet spørgsmål vedrørende subkutan behandling af katte- og hundeallergi. Svarene på disse spørgsmål illustrerer vi i figur 9.

Af figur 9 ses det, at størstedelen af de 15 klinikere vurderede, at det i mindre grad eller slet ikke er muligt for deres patienter med katte- og hundeallergi at undgå eksponering for allergener i deres hverdag. Kun 1 kliniker vurderede, at det i høj grad er muligt, og ingen klinikere vurderede, at det i meget høj grad var muligt.

Endelig vurderede størstedelen af klinikerne, at det i høj eller meget høj grad vil have negativ betydning for deres patienters behandlingsresultater, hvis Lægemiddelstyrelsen vælger at følge Medicintilskudsnævnets indstilling for behandlingerne til katte- og hundeallergi (figur 9).

Figur 9 Fordeling af besvarelser for spørgsmål vedrørende katte- og hundeallergi? (N=15)





21 juli 2025

De Codecommissie heeft het navolgende overwogen en beslist naar aanleiding van de klacht (CGR nummer: K25.002) op de voet van artikel 3.3.1 van het Reglement Naleving geneesmiddelenreclame (hierna: het Reglement) van:

ALK-ABELLO B.V.,

gevestigd te Almere,
hierna verder te noemen “ALK”,
gemachtigden: mr. A.W.G. Artz en mr. K.M. Mulder,

tegen

STALLERGENES B.V.,

gevestigd te Amsterdam,
hierna verder te noemen “Stallergenes”,
gemachtigden: mr. M. Hiemstra en mr. S. Moens,

inzake uitingen van Stallergenes die betrekking hebben op haar UR-geneesmiddel Oralair® (een allergeenextract van vijf graspollen).

1. Het verloop van de procedure

1.1 De Codecommissie heeft kennisgenomen van:

- het klaagschrift met producties 1 tot en met 15 van mr. Artz en mr. Mulder, namens ALK, van 2 april 2025;
- het verweerschrift met producties 1 tot en met 21 van mr. Hiemstra en mr. Moens, namens Stallergenes, van 15 mei 2025;
- pleitnota's van beide partijen.

De inhoud van voornoemde stukken geldt als hier ingelast.

1.2 De Codecommissie CGR heeft de klacht behandeld ter zitting van 24 juni 2025 te Breukelen. ALK werd bijgestaan door mr. Mulder en mr. Artz voornoemd. Stallergenes werd bijgestaan door mr. Moens en mr. Hiemstra voornoemd.

2. De vaststaande feiten

2.1 Voor de beslissing in deze zaak kan van de volgende - tussen partijen niet omstreden - feiten worden uitgegaan.

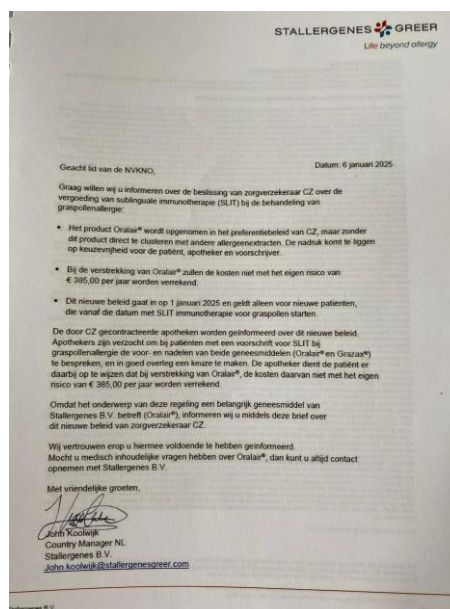
2.2 ALK en Stallergenes zijn ondernemingen die zich bezig houden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen en zijn vergunninghouders als bedoeld in de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, hierna de Gedragscode.

2.3 Stallergenes brengt in Nederland onder andere het UR-geneesmiddel Oralair® op de markt. Oralair® is geïndiceerd voor de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis met of zonder conjunctivitis bij volwassenen, adolescenten en kinderen (ouder dan 5 jaar) met klinisch relevante symptomen, bevestigd door middel van een positieve cutane test

en/of positieve titer van specifiek IgE voor een van de graspollen uit de homologe groep van Pooideae-gras.

2.4 ALK brengt onder andere het UR-geneesmiddel Grazax® (lyofilisaat voor sublinguaal gebruik) op de Nederlandse markt. Grazax® is geregistreerd voor de behandeling met een gunstige invloed op het natuurlijke beloop van door graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis in volwassenen en kinderen (vanaf 5 jaar) met klinisch relevante klachten, waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidprikttest en/of specifieke IgE test op graspollen.

2.4 Stallergenes heeft een brief aan leden van de Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (“NVKNO”) van 6 januari 2025 gezonden, overgelegd door ALK als productie 11 en hieronder afgebeeld.



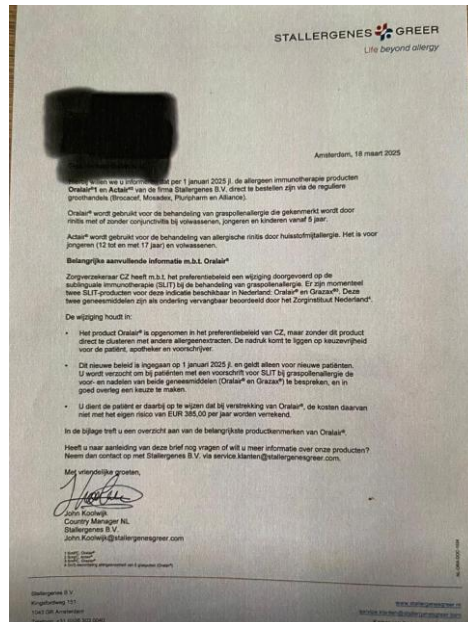
In deze brief wordt onder andere de navolgende tekst gebruikt:

- “(...) Apothekers zijn verzocht om bij patiënten met een voorschrift voor SLIT bij graspollenallergie de voor- en nadelen van beide geneesmiddelen (Oralair® en Grazax®) te bespreken, en in goed overleg een keuze te maken. De apotheker dient de patiënt er daarbij op te wijzen dat bij verstrekking van Oralair®, de kosten daarvan niet met het eigen risico van € 385,00 per jaar worden verrekend.”

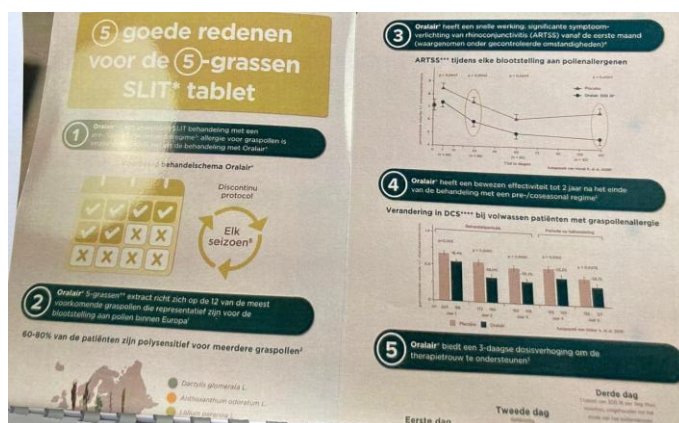
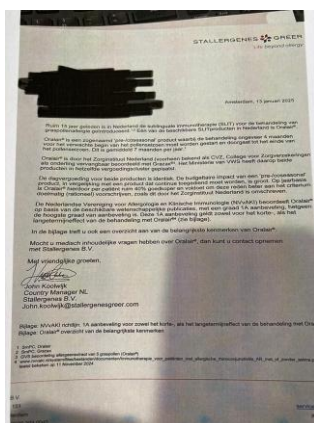
2.5 Stallergenes heeft een brief aan apothekers van 18 maart 2025 gezonden, overgelegd door ALK als productie 12 en hieronder afgebeeld. In deze brief is onder andere de navolgende tekst opgenomen.

- “U wordt verzocht om bij patiënten met een voorschrift voor SLIT bij graspollenallergie de voor- en nadelen van beide geneesmiddelen (Oralair® en Grazax®) te bespreken, en in goed overleg een keuze te maken.”

- “U dient de patiënt er daarbij op te wijzen dat bij verstrekking van Oralair®, de kosten daarvan niet met het eigen risico van EUR 385,00 per jaar worden verrekend.”



2.6 Stallergenes heeft een brief aan artsen en apothekers van 13 januari 2025 met als bijlagen ‘Oralair Overzicht van de belangrijkste kenmerken’, overgelegd door ALK als productie 13 en hieronder afgebeeld.



In de brief zijn onder andere de volgende teksten gebruikt:

- “De dagvergoeding voor beide producten is identiek. De budgettaire impact van een ‘pre/coseasonal’ product, in vergelijking met een product dat continue toegediend moet worden, is groot. Op jaarbasis is Oralair® hierdoor per patiënt ruim 40% goedkoper en voldoet om deze reden beter aan het criterium doelmatig (rationeel) voorschrijven, zoals dit door het Zorginstituut Nederland is omschreven.”
- “De Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI) beoordeelt Oralair® op basis van de beschikbare wetenschappelijke

publicaties, met een graad 1A aanbeveling, hetgeen de hoogste graad van aanbeveling is. Deze 1A aanbeveling geldt zowel voor het korte-, als het langetermijneffect van de behandeling met Oralair® (zie bijlage).”

In het overzicht van de belangrijkste kenmerken van Oralair® is vermeld onder punt 4:

- *“Oralair® heeft een bewezen effectiviteit tot 2 jaar na het einde van de behandeling met een pre-/coseasonal regime”.*

2.7 Stallergenes heeft een brief aan artsen en apothekers van 20 januari 2025 gezonden, overgelegd door ALK als productie 14 en hieronder afgebeeld.



In deze brief zijn onder andere de navolgende teksten opgenomen.

- *“Oralair® is geïndiceerd voor de behandeling van graspollen geïndiceerde rhinitis met of zonder conjunctivitis bij volwassenen, adolescenten en kinderen (ouder dan 5 jaar) met klinisch relevante symptomen, bevestigd door middel van een positieve cutane test en/of een positieve titer van een specifiek IgE voor een van de graspollen uit de homologe groep van Pooideae-gras.”*
- *“NVvAKI richtlijn: 1A aanbeveling voor zowel het korte-, als het langetermijneffect van de behandeling met Oralair®”*

3. De klacht van ALK

3.1 De klacht van ALK is gericht tegen de uitingen van Stallergenes, zoals hiervoor in de punten 2.4 tot en met 2.7 omschreven en afgebeeld. ALK stelt zich op het standpunt dat deze uitingen in strijd zijn met de Gedragscode, in het bijzonder de artikelen 5.2.1.2, 5.2.1.3, 5.2.2.2, 5.2.2.3 en 5.2.2.8. ALK voert daartoe samengevat het volgende aan.

3.2 ALK stelt dat Stallergenes in haar uitingen claimt dat de pre-/co-seizoenale behandeling met Oralair® een langetermijneffect heeft, te weten een bewezen effectiviteit tot 2 jaar na beëindiging van de voorgeschreven behandeling met Oralair. De post-hoc analyse (*Didier et al., ‘Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years*



after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score', Clinical and Translational Allergy (2015) 5:12. 2015) waarnaar ter onderbouwing van deze claim door Stallergenes wordt verwezen, biedt volgens ALK onvoldoende wetenschappelijk bewijs. In dit verband verwijst ALK naar de Guideline van de CHMP van EMA en het Public Assessment Report Oralair® van 12 februari 2024. ALK is van mening dat de uitingen van Stallergenes een onjuist beeld geven van de werking van Oralair®, hetgeen misleidend is en het rationeel gebruik van Oralair® niet bevordert. Daarnaast stelt ALK dat de claim in strijd is met de SmPC van Oralair®.

3.3 ALK stelt voorts dat Stallergenes in de brief van 20 januari 2025 (overgelegd door ALK als productie 14) ten onrechte een langetermijneffect claimt voor de behandeling van kinderen, omdat in de langetermijnstudie van Oralair® (“V053.06”) geen kinderen en geen volwassenen in de leeftijdscategorie ouder dan 50 jaar werden onderzocht. Ten aanzien van deze groepen patiënten kan volgens ALK geen wetenschappelijk onderbouwde conclusie over (lange termijn) werkzaamheid van de behandeling met Oralair® op basis van deze studie of de post-hoc analyse worden getrokken.

3.4 ALK meent dat de claim van Stallergenes dat de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (“NVvAKI”) de behandeling van Oralair® ook voor de langetermijneffect met een graad 1A zou aanbevelen onjuist en misleidend is en het rationele gebruik van Oralair® niet bevordert. Hiervoor verwijst ALK naar haar bezwaren zoals hiervoor in de bespreking van de klacht toegelicht en wijst ALK erop dat uit de tekst van de NVvAKI richtlijn volgt dat Oralair® niet voor de lange termijn wordt aanbevolen. De richtlijn spreekt volgens ALK van “*Graspollen SLIT tabletten of oplossing met continue toediening*” en Oralair wordt niet continu toegediend maar pre-/co-seizoenaal.

3.5 In de brieven van 13 en 20 januari 2025 (overgelegd als producties 13 en 14) maakt Stallergenes volgens ALK een vergelijking tussen de behandeling met Oralair® en met Grazax® en doet ten onrechte voorkomen alsof beide behandelingen eenzelfde langetermijneffect zouden hebben. ALK stelt dat het langetermijneffect en ziekte modifierend effect niet is aangetoond voor Oralair® en dat de vergelijkende claims in strijd zijn met de Gedragscode.

3.6 Hetzelfde standpunt neemt ALK in wat betreft de vergelijkende claim van Stallergenes in de brief van 13 januari 2025 (overgelegd als productie 13) dat Oralair® vanwege 40% lagere kosten beter zou voldoen aan het criterium doelmatig rationeel voorschrijven, zoals beschreven door het Zorginstituut Nederland.

4. Het verzoek van ALK

4.1 Gelet op het voorgaande verzoekt ALK de Codecommissie als volgt te oordelen en de volgende maatregelen aan Stallergenes op te leggen:

- I. te oordelen dat de in dit klaagschrift genoemde claims en reclame-uitingen in strijd zijn met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame en aan Stallergenes het bevel op te leggen deze claims en reclame-uitingen met onmiddellijke ingang te staken en gestaakt te houden;

- II. het bevel aan alle beroepsbeoefenaren die de uitingen eerder hebben ontvangen, binnen twee werkdagen na de datum van de uitspraak een brief te verzenden op het normale briefpapier van Stallergenes in normale opmaak/lettergrootte en zonder toevoeging in woord of beeld of enigerlei begeleidend commentaar, met de door ALK voorgestelde tekst, hetzij subsidiair een door de Codecommissie vastgestelde tekst;
- III. veroordeling van Stallergenes in de griffie- en procedurekosten;
- IV. deze uitspraak volledig uitvoerbaar bij voorraad te verklaren.

5. Het verweer van Stallergenes

5.1 Stallergenes stelt dat in de brief van 6 januari 2025 de leden van de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied worden geïnformeerd over de beslissing van zorgverzekeraar CZ over de vergoeding van SLIT bij de behandeling van graspollenallergie en dat Oralair® wordt opgenomen in het preferentiebeleid van CZ zonder dat dit product direct wordt geclusterd met andere allergeenextracten. De nadruk ligt volgens Stallergenes op de keuzevrijheid voor de patiënt, apotheker en voorschrijver en er wordt vermeld dat bij de verstrekking van Oralair® de kosten niet met het eigen risico van 385 Euro per jaar zullen worden verrekend. Niet wordt de indruk gewekt dat de aanwijzing van Oralair® gevolgen heeft voor de aanspraak van verzekerden op (vergoeding van) het middel Grazax®. De brief van 6 januari 2025 is volgens Stallergenes niet misleidend.

5.2 In de brief van 13 januari 2025 wordt volgens Stallergenes de doelmatigheid van Oralair® beschreven. Stallergenes stelt dat het Zorginstituut Nederland (“ZIN”) Oralair® als onderling vervangbaar is beoordeeld met Grazax® en dat het Ministerie van VWS beide producten in dezelfde vergoedingscluster heeft geplaatst. Omdat de dagvergoeding voor zowel Oralair® als Grazax® identiek is, is volgens Stallergenes de budgettaire impact van Oralair® in vergelijking met Grazax® dat continue moet worden toegediend, groot. Hierdoor is Oralair® op jaarbasis per patiënt ruim 40% goedkoper en om deze reden in lijn met het criterium doelmatig (rationeel) voorschrijven zoals door het ZIN is omschreven. In de brief vermeldt Stallergenes voorts dat Oralair door de NVvAKI is beoordeeld met een 1A graad aanbeveling voor zowel het korte- als het langetermijneffect van de behandeling met Oralair. Stallergenes stelt zich op het standpunt dat de brief van 13 maart 2025 berust op feitelijke, wetenschappelijke relevante gegevens en verwijst naar de langetermijngegevens over de werkzaamheid naar de studie van Didier et. al. 2015 en Didier et. al. 2013 en dat geen sprake is van misleiding.

5.3 Stallergenes stelt dat in de brief van 20 januari 2025 een informatiemap van Oralair wordt gedeeld met voorschrijvers. De informatiemap bevatte patiëntenbrochures, de NVvAKI richtlijn en een overzicht van de belangrijkste kenmerken van Oralair. De brief is volgens Stallergenes niet misleidend of in strijd met de Gedragscode.

5.4 In de brief van 18 maart 2025 worden volgens Stallergenes apothekers geïnformeerd dat Oralair® en Actair® vanaf 1 januari 2025 rechtstreeks via de groothandels zijn te



bestellen, dat Oralair® wordt gebruikt voor de behandeling van graspollenallergie die gekenmerkt wordt door rinitis met of zonder conjunctivitis bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 5 jaar. In de brief wordt ook gewezen op het hiervoor genoemde preferentiebeleid van CZ. Volgens Stallergenes is geen sprake van misleidende vergelijkende reclame of is de brief anderszins in strijd met de Gedragscode.

Langetermijneffect

5.5 Het bezwaar van ALK dat het langetermijneffect van de behandeling met Oralair® niet is aangetoond en dat Stallergenes om deze reden in strijd handelt met de Gedragscode, wordt door Stallergenes betwist. Stallergenes verwijst op dit punt naar de publicatie van Didier (2015) en stelt dat de claim betreffende het langetermijneffect van behandeling met Oralair® voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en geen sprake is van overdrijving of misleiding.

5.6 De stelling van ALK dat het langetermijneffect van Oralair® in strijd is met de SmPC, wordt onder verwijzing naar de meest recente stand van de wetenschap en praktijk alsmede de toelichting bij artikel 5.7.1 van de Gedragscode door Stallergenes betwist. Stallergenes wijst er in dit verband op dat paragraaf 4.2 van de SmPC van Oralair® refereert aan richtlijnen die aangeven dat een behandeling van drie jaar nodig is voor langdurige werkzaamheid. Van handelen in strijd met artikel 5.2.1.2 van de Gedragscode is volgens Stallergenes geen sprake.

5.7 Stallergenes stelt zich op het standpunt dat zij in haar brief van 20 januari 2025 niet het langetermijneffect van Oralair® claimt voor kinderen. In de brief wordt volgens Stallergenes algemene informatie over Oralair® verstrekt en is dit niet in strijd met de SmPC.

5.8 De stelling van ALK dat de NVvAKI-richtlijn de behandeling van Oralair® voor het langetermijneffect met een graad 1A zou aanbevelen, onjuist en misleidend is en het rationele gebruik van Oralair® niet bevordert, wordt door Stallergenes betwist. Stallergenes stelt zich op het standpunt dat het woord ‘continue’ in de richtlijn duidt op een onafgebroken behandeling van minimaal 3 jaar en niet op een continue SLIT die het gehele jaar door moet worden ingenomen en dat de aanbeveling graad 1A voor zowel Grazax® als Oralair® geldt. Stallergenes verwijst ter ondersteuning van haar stelling naar de in de richtlijn vermelde referenties 64 en 67 alsmede naar de definitie van langetermijneffect. Volgens Stallergenes is geen sprake van misleiding of gebruik van vage termen.

Vergelijkende reclame

5.9 De stelling van ALK dat Stallergenes het onterecht doet voorkomen alsof beide behandelingen met Oralair® en Grazax® eenzelfde langetermijneffect hebben, wordt door Stallergenes betwist. Stallergenes stelt onder verwijzing naar haar verweer hierboven dat de langetermijn werkzaamheid van Oralair® wetenschappelijk is aangetoond. Van strijdigheid met artikel 5.2.2.8 van de Gedragscode is volgens Stallergenes geen sprake.



Doelmatigheid

5.10 Stallergenes stelt dat de langetermijn effectiviteit van Oralair® wetenschappelijk is bewezen (Didier et al. 2015), in de SmPC van Oralair® is opgenomen en is weerspiegeld in de NVvAKI-richtlijnen van 2021. De bewering van Stallergenes dat Oralair® met 40% lagere kosten beter zou voldoen aan het door ZIN beschreven criterium van doelmatig rationeel voorschrijven dan Grazax® is volgens Stallergenes juist en is geen sprake van misleidende vergelijking.

Conclusie

5.11 Op grond van het bovenstaande verzoekt Stallergenes de Codecommissie om:

- I. de klacht van ALK ongegrond te verklaren en de gevraagde maatregelen af te wijzen;
- II. veroordeling van ALK in de griffie- en procedurekosten;
- III. deze uitspraak volledig uitvoerbaar bij voorraad te verklaren.

6. De overwegingen van de Codecommissie CGR

6.1 De klacht van ALK heeft betrekking op de in de punten 2.4 tot en met 2.7 omschreven en weergegeven uitingen van Stallergenes, te weten een brief van Stallergenes aan leden van de Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (“NVKNO”) van 6 januari 2025, een brief van Stallergenes aan apothekers van 18 maart 2025, een brief van Stallergenes aan artsen en apothekers van 13 januari 2025 en een brief van Stallergenes aan artsen en apothekers van 20 januari 2025, (overgelegd door ALK als producties 11 tot en met 14). ALK beschouwt deze uitingen als reclame, hetgeen niet door Stallergenes is weersproken. De Codecommissie gaat daar ook van uit. ALK neemt het standpunt in dat voornoemde uitingen in strijd zijn met de Gedragscode, in het bijzonder de artikelen 5.2.1.2, 5.2.1.3, 5.2.2.2, 5.2.2.3 en 5.2.2.8. Stallergenes heeft daartegen verweer gevoerd en stelt dat geen sprake is van strijd met de Gedragscode.

I. Brief van Stallergenes aan leden van de NVKNO van 6 januari 2025

6.2 De klacht van ALK is gericht tegen de brief van Stallergenes van 6 januari 2025. In deze brief communiceert Stallergenes aan de leden van de NVKNO dat:

- *“Het product Oralair® wordt opgenomen in het preferentiebeleid van CZ, maar zonder dit product direct te clusteren met andere allergeenextracten. De nadruk komt te liggen op keuzevrijheid voor de patiënt, apotheker en voorschrijver.*
- *Bij de verstrekking van Oralair® zullen de kosten niet met het eigen risico van € 385,00 per jaar worden verrekend.”*

Voorts wordt in de brief vermeld dat *“Apothekers zijn verzocht om bij patiënten met een voorschrift voor SLIT bij graspollenallergie de voor- en nadelen van beide geneesmiddelen (Oralair® en Grazax®) te bespreken, en in goed overleg een keuze te maken. De apotheker dient de patiënt er daarbij op te wijzen dat bij verstrekking van Oralair®, de kosten daarvan niet met het eigen risico van € 385,00 per jaar worden verrekend”*.

6.2 Artikel 5.2.1.3 van de Gedragscode bepaalt dat reclame op een zodanige wijze dient te geschieden dat het rationele gebruik van de betrokken geneesmiddelen in farmacotherapeutisch opzicht wordt bevorderd en dat degene tot wie de aanprijzing is gericht op generlei wijze wordt misleid. Bij de beoordeling van de vraag of een reclame-uiting in overeenstemming is met voornoemde gedragsregel dient ingevolge de artikelen 5.2.2 en 5.2.2.3 van de Gedragscode te worden nagegaan of het criterium in acht is genomen dat de reclame-uiting in relatie tot de totaliteit van de reclame voor het betreffende geneesmiddel accuraat, actueel, waarheidsgetrouw en in zijn onderdelen juist en controleerbaar is. Voorts dient krachtens artikel 5.2.2.8, onderdelen a., b., c. en h, van de Gedragscode, indien een vergelijking met een andere stof of met een ander geneesmiddel is gemaakt, er onder meer op te zijn gelet dat:

- a. de vergelijking niet misleidend is (waarbij relevant is of de vergelijking op objectieve wijze één of meer wezenlijke, relevante, controleerbare en representatieve kenmerken van de geneesmiddelen betreft);
- b. dat de vergelijking wetenschappelijk aantoonbaar juist is; en
- c. de vergelijking volledig is ten aanzien van de werking, bijwerkingen, indicaties, contra-indicaties en andere relevante gegevens van de te vergelijken stoffen of geneesmiddelen.

6.3.1 In de brief wordt door Stallergenes melding gemaakt van het preferentiebeleid van zorgverzekeraar CZ, waarbij apothekers worden geïnstrueerd om met patiënten met een voorschrift voor sublinguale immunotherapie (SLIT) bij graspollenallergie de voor- en nadelen van Oralair® en Grazax® te bespreken. Daarbij dient te worden gewezen op het voordeel dat de kosten van Oralair® niet met het eigen risico worden verrekend.

6.3.2 De suggestie die hiermee wordt gewekt, namelijk dat patiënten tussen beide geneesmiddelen een keuze hebben binnen het kader van het preferentiebeleid, acht de Codecommissie onjuist en verwarrend. Uit de toelichting van CZ (overgelegd door Stallergenes als productie 18) blijkt immers dat het preferentiebeleid uitsluitend betrekking heeft op geneesmiddelen met als werkzame stof een allergeenextract van vijf soorten graspollen – een categorie waarin uitsluitend Oralair® valt – en dat Grazax®, met een allergeenextract van één soort graspollen, tot een andere cluster behoort. Dat betekent dat het in de brief genoemde preferentiebeleid geen betrekking heeft op Grazax®.

6.3.3 Tegen deze achtergrond is het benoemen van Grazax® in de brief niet relevant of noodzakelijk, aangezien Grazax® geen deel uitmaakt van het preferentiebeleid van CZ. Door dit toch te doen wekt Stallergenes ten onrechte de indruk dat ook Grazax® onder het preferentiebeleid valt. Dit is feitelijk onjuist en misleidend en leidt tot onnodige verwarring bij de geadresseerden.

6.3.4 Door in haar brief zowel Oralair® als Grazax® te noemen maakt Stallergenes naar het oordeel van de Codecommissie impliciet een vergelijking tussen Oralair® en Grazax®. In de brief wordt uitsluitend gewezen op een voordeel van Oralair®, namelijk dat Oralair® niet onder het verplichte eigen risico van de patiënt valt. Tegelijkertijd blijft een relevant en wetenschappelijk onderbouwd voordeel van Grazax®, te weten het langetermijneffect van de werkzaamheid tot twee jaar na afronding van de driejarige behandeling met Grazax®, ongenoemd. Deze eigenschap van Grazax® vormt een belangrijk aspect van de therapeutische waarde van het geneesmiddel, zeker in vergelijking met andere sublinguale immunotherapieën. Door het achterwege laten van dit aspect van Grazax® is de indirecte vergelijking onvolledig en eenzijdig en daardoor misleidend.

6.3.5 Op grond van het bovenstaande is de brief van 6 januari 2025 naar het oordeel van de Codecommissie in strijd met de artikelen 5.2.1.3 en 5.2.2.8 van de Gedragscode. De klacht is op dit onderdeel gegrond.

II. Brief van Stallergenes aan apothekers van 18 maart 2025

6.4 De klacht van ALK is voorts gericht tegen de brief van Stallergenes aan apothekers van 18 maart 2025. In deze brief heeft Stallergenes aan apothekers gemeld:

“Zorgverzekeraar CZ heeft m.b.t. het preferentiebeleid een wijziging doorgevoerd op de sublinguale immunotherapie (SLIT) bij de behandeling van graspollenallergie. Er zijn momenteel twee SLIT-producten voor deze indicatie beschikbaar in Nederland: Oralair® en Grazax®. Deze twee geneesmiddelen zijn als onderling vervangbaar beoordeeld door het Zorginstituut Nederland.

(...)

- “Het product Oralair® is opgenomen in het preferentiebeleid van CZ, maar zonder dit product direct te clusteren met andere allergeenextracten. De nadruk komt te liggen op keuzevrijheid voor de patiënt, apotheker en voorschrijver.*
- (...) U wordt verzocht om bij patiënten met een voorschrift voor SLIT bij graspollenallergie de voor- en nadelen van beide geneesmiddelen (Oralair® en Grazax®) te bespreken, en in goed overleg een keuze te maken.*
- U dient de patiënt er daarbij op te wijzen dat bij de verstrekking van Oralair® de kosten daarvan niet met het eigen risico van EUR 385,00 per jaar worden verrekend.”.*

6.4.1 De Codecommissie overweegt als volgt. In de brief van 18 maart 2025 wordt gesteld dat het Zorginstituut Nederland (“ZIN”) de geneesmiddelen Oralair® en Grazax® als onderling vervangbaar heeft beoordeeld. Tevens wordt vermeld dat Oralair® is opgenomen in het preferentiebeleid van zorgverzekeraar CZ, waarbij de nadruk komt te liggen op keuzevrijheid voor patiënt, apotheker en voorschrijver. Zoals hierboven onder



6.3 reeds is overwogen, ziet het preferentiebeleid van CZ uitsluitend op geneesmiddelen met een allergeenextract van vijf graspollensoorten, waarbinnen alleen Oralair® valt. Grazax® bevat een allergeenextract van één graspollensoort en valt daarmee in een andere cluster die niet onder het preferentiebeleid van CZ valt. Door enerzijds te vermelden dat beide geneesmiddelen als onderling vervangbaar zijn beoordeeld door het ZIN en anderzijds apothekers op te roepen om voor- en nadelen van beide geneesmiddelen te bespreken wordt de indruk gewekt dat Grazax® ook onder het preferentiebeleid valt. Deze voorstelling is feitelijk onjuist en wekt onnodige verwarring bij apothekers en is daarmee misleidend.

6.4.2 Voorts is de Codecommissie van oordeel dat sprake is van een vergelijking tussen Oralair® en Grazax® waarbij uitsluitend het voordeel van Oralair® namelijk dat de kosten niet met het eigen risico worden verrekend, wordt benadrukt zonder het relevante en wetenschappelijk onderbouwde voordeel van Grazax®, namelijk het langetermijneffect tot twee jaar na afronding van de behandeling, te vermelden. Deze eenzijdige weergave waarbij alleen de focus ligt op een (financieel) voordeel van Oralair® en niet het (klinisch relevant) voordeel van Grazax® wordt vermeld, is onvolledig en kwalificeert als misleidende vergelijkende reclame in de zin van artikel 5.2.2.8 van de Gedragscode.

6.4.3 Op grond van het bovenstaande is de Codecommissie van oordeel dat de brief van Stallergenes van 18 maart 2025 in strijd is met de artikelen 5.2.1.3 en 5.2.2.8 van de Gedragscode. Dit onderdeel van de klacht is gegrond.

III. Brief van Stallergenes aan artsen en apothekers van 13 januari 2025 met bijlage

6.5 ALK maakt voorts bezwaar tegen de brief van Stallergenes aan artsen en apothekers van 13 januari 2025 met onder andere de bijlage “Oralair. Overzicht van de belangrijkste kenmerken”. In deze brief en bijlage communiceert Stallergenes het volgende:

- *“Oralair® is door het Zorginstituut Nederland (...) als onderling vervangbaar beoordeeld met Grazax®. Het Ministerie van VWS heeft daarop beide geneesmiddelen in hetzelfde vergoedingscluster geplaatst”;*
- *“De dagvergoeding voor beide producten is identiek. De budgettaire impact van een ‘pre/coseasonal’ product, in vergelijking met een product dat continue toegediend moet worden, is groot. Op jaarbasis is Oralair® hierdoor per patiënt ruim 40% goedkoper en voldoet om deze reden beter aan het criterium doelmatig (rationeel) voorschrijven, zoals dit door het Zorginstituut Nederland is omschreven.”;*
- *“De Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI) beoordeelt Oralair® op basis van de beschikbare wetenschappelijke publicaties, met een graad 1A aanbeveling, hetgeen de hoogste graad van aanbeveling is. Deze 1A aanbeveling geldt zowel voor het korte-, als het langetermijneffect van de behandeling met Oralair®4 (zie bijlage).”;*



- “Oralair heeft een bewezen effectiviteit tot 2 jaar na het einde van de behandeling met een pre-/coseasonal regime”.

Langetermijn werkzaamheid van Oralair®

6.5.1 De eerste vraag die ter beoordeling voorligt, is of de claim van Stallergenes dat de pre-/coseasonal behandeling met Oralair® een langetermijneffect heeft, te weten een bewezen effectiviteit tot 2 jaar na beëindiging van de voorgeschreven 3-jarige behandeling met Oralair®, voldoende wetenschappelijk is onderbouwd in de zin van de Gedragscode. ALK stelt zich op het standpunt dat het langetermijneffect van Oralair® niet wetenschappelijk is aangetoond. Stallergenes betwist de stelling en verwijst naar de studies van Didier et al. van 2013 en 2015.

6.5.2 Uit paragraaf 4.3.4 van de Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases van de Committee for medical products for human use (“CHMP”) volgt dat voor het claimen van een werkzaamheid op lange termijn en/of ziekteveranderend effect sprake dient te zijn van een aanhoudend significante en klinisch relevante werkzaamheid *in de jaren* na beëindiging van de behandeling. De studie van Didier et al. van 2013 (*Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis, Clinical et Experimental Allergy, 2013, 43, 568-577*) is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd langetermijnonderzoek, waarin patiënten drie opeenvolgende jaren met Oralair® werden behandeld, gevolgd door twee jaren zonder behandeling. Uit dit onderzoek blijkt dat in het vijfde jaar voor Oralair® niet een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt, te weten de Average Adjusted Symptom Score (AASS), is geconstateerd. Dit betekent dat de claim “*bewezen effectiviteit tot 2 jaar na beëindiging van de voorgeschreven 3-jarige behandeling met Oralair®*” niet door deze langetermijnstudie wetenschappelijk wordt onderbouwd en dus misleidend is.

6.5.3 De Codecommissie acht het voorts van belang dat uit het Public Assessment Report Scientific discussion Oralair® (PAR) van 12 februari 2024 (overgelegd door ALK als productie 8) eveneens volgt dat het langetermijneffect voor Oralair® niet is aangetoond. Het PAR vermeldt expliciet dat een duurzame werking kon worden aangetoond gedurende de drie jaar actieve behandeling, en dat een langdurig behandelingseffect niet kon worden aangetoond: in het eerste behandelingsvrije follow-up graspollenseizoen (jaar 4) nam het behandelingseffect af, maar bleef het statistisch significant ten opzichte van placebo. In het tweede behandelingsvrije follow-upseizoen (jaar 5) nam het behandeffect verder af en was het niet langer statistische significant ten opzichte van placebo.

6.5.4 Ten aanzien van de door Stallergenes aangehaalde studie van Didier et. al. van 2015 (*Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score, Clinical et Translational Allergy, 2015, 5:12.2015*) overweegt de Codecommissie dat dit een post-hoc analyse betreft waarbij een ander eindpunt namelijk Daily Combined Score (DCS), is gehanteerd dan in de oorspronkelijke studie prospectief was vastgesteld. De Codecommissie onderkent dat post-hoc analyses in wetenschappelijke zin een nuttige rol

kunnen vervullen bij het genereren van hypotheses en het signaleren van mogelijke effecten die nader onderzoek verdienen. De onderhavige post-hoc analyse, waarbij het primaire eindpunt is gewijzigd na afloop van de oorspronkelijke studie, brengt een verhoogd risico mee op selectieve rapportage. Mede gelet op de exploratieve aard en het ontbreken van vooraf gespecificeerde eindpunten, is de post-hoc analyse niet geschikt om te dienen als wetenschappelijke onderbouwing van de onderhavige claim met betrekking tot het langetermijneffect van Oralair®. Daarbij komt dat de conclusie in het PAR van 2024 dat geen langetermijneffect voor Oralair® is aangetoond, ook na de publicatie van Didier et al. (2015) ongewijzigd is gebleven.

6.5.5 Stallergenes stelt tot slot in dit verband dat de SmPC van Oralair® geen expliciete melding van het ontbreken van lange termijn data maakt. Stallergenes ziet daarin impliciet een bevestiging van het langetermijneffect van Oralair® welke volgens haar wordt ondersteund door de tekst in paragraaf 4.2 van de SmPC dat *‘Internationale behandelingsrichtlijnen een behandelingsperiode van minimaal drie jaar met allergeen-immunotherapie (AIT) om langdurige werkzaamheid na stopzetting van de behandeling te realiseren’*. De Codecommissie volgt dit betoog van Stallergenes niet. Het claimen van een werkzaamheidseffect behoort gestoeld te zijn op expliciete, door de Europese geneesmiddelenautoriteit (EMA) gevalideerde wetenschappelijke onderbouwing en dient als zodanig opgenomen te zijn in de SmPC. Nu uit de PAR van 2024 volgt dat het langetermijneffect van Oralair® niet voldoende wetenschappelijk is aangetoond voor het tweede jaar na stoppen van de allergeen immunotherapie, kan aan het enkele feit dat in paragraaf 4.2 van de SmPC wordt verwezen naar internationale richtlijnen die een behandelduur van drie jaar aanbevelen om langdurige werkzaamheid na stopzetting van de behandeling te realiseren, onvoldoende onderbouwing worden toegekend om alsnog een claim omtrent langdurige werkzaamheid te rechtvaardigen.

1A aanbeveling van NVvAKI voor Oralair® voor langetermijneffect

6.6 De tweede vraag is of de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (“NVvAKI”) de behandeling met Oralair® voor het langetermijneffect aanbeveelt met een 1A aanbeveling. ALK stelt zich op het standpunt dat dit onjuist en misleidend is. Stallergenes betwist de stelling van ALK en stelt dat het woord “continue” in de tekst *“Behandel patiënten met AR en sensibilisatie voor graspollen met graspollen SLIT tabletten als continue toediening voor een gunstig lange termijn effect”* erop wijst dat de behandeling minimaal drie jaar moet duren om een langetermijneffect te krijgen en dat lange termijn effectiviteit in de richtlijn wordt gedefinieerd als een klinische verbetering die aanhoudt tot ten minste één jaar na het stoppen met de allergeen immunotherapie. Volgens Stallergenes is de 1A aanbeveling van toepassing op de behandeling met Oralair® voor het langetermijneffect.

6.6.1 De richtlijn van de NVvAKI omschrijft *‘effectiviteit op lange termijn’* als een *‘klinische verbetering die aanhoudt tot ten minste één jaar na het stoppen met de allergeen immunotherapie; ook dit zijn meestal symptoommedicatiescores, die gemeten zijn gemiddeld twee tot drie jaar na het stoppen met de AIT’*. Nu, zoals reeds overwogen, uit het PAR van 2024 en de studie van Didier et al. (2013) blijkt dat in het tweede jaar na behandeling geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo werd vastgesteld, kan het langetermijneffect voor Oralair® niet worden aangetoond. Ook niet

in de zin van de richtlijn van de NVvAKI, omdat geen klinisch relevante effectiviteit is gemeten twee tot drie jaar na het stoppen met de behandeling met Oralair®.

6.6.2 De Codecommissie gaat voorts niet mee in de door Stallergenes voorgestelde semantische benadering van de term '*continue*'. In de richtlijn van de NVvAKI (pagina's 35 en 36) wordt geadviseerd om bij graspollen SLIT te kiezen voor een continue toediening – dat wil zeggen het hele jaar door - om een gunstig langetermijneffect te behalen. Oralair® heeft een pre-/co-seizoenale toediening, zodat de graad 1A aanbeveling niet op Oralair® van toepassing is. De brief van 13 januari 2025 is daarmee op dit onderdeel misleidend en onjuist.

Vergelijkende reclame

6.7 De Codecommissie is van oordeel dat de tekst *“De dagvergoeding voor beide producten is identiek. De budgettaire impact van een ‘pre/coseasonal’ product, in vergelijking met een product dat continue toegediend moet worden, is groot. Op jaarbasis is Oralair® hierdoor per patiënt ruim 40% goedkoper en voldoet om deze reden beter aan het criterium doelmatig (rationeel) voorschrijven, zoals dit door het Zorginstituut Nederland is omschreven.”* gelet op de gehele context van de uiting is aan te merken als vergelijkende reclame in de zin van de Gedragscode. Bij een dergelijke vergelijking dient rekening te worden gehouden met alle relevante en objectief verifieerbare kenmerken van de betrokken geneesmiddelen. In casu wordt een vergelijking gemaakt op basis van prijs, waarbij wordt gesuggereerd dat Oralair® doelmatiger is dan Grazax®. Daarbij wordt evenwel nagelaten te vermelden dat voor Grazax® een langetermijneffect is aangetoond, terwijl dat voor Oralair® geen bewezen effectiviteit is aangetoond in het tweede jaar na stoppen van de allergeen immunotherapie. De door Stallergenes gemaakte vergelijking is daarmee onvolledig en kwalificeert als misleidende vergelijkende reclame in de zin van artikel 5.2.2.8 van de Gedragscode.

6,7.1 Gelet op het bovenstaande is de Codecommissie van oordeel dat de brief van 13 januari 2025 en de daarbij behorende bijlage in strijd zijn met de artikelen 5.2.1.3 en 5.2.2.8 van de Gedragscode. Dit onderdeel van de klacht is gegrond.

IV. Brief van Stallergenes van 20 januari 2025 aan artsen en apothekers

6.8 Tot slot heeft ALK haar klacht gericht tegen de brief van Stallergenes van 20 januari 2025 aan artsen en apothekers. Bij deze brief is een informatiemap Oralair® gevoegd. In de brief geeft Stallergenes het volgende aan:

- *“Oralair® is geïndiceerd voor de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis met of zonder conjunctivitis bij volwassenen, adolescenten en kinderen (ouder dan 5 jaar) met klinisch relevante symptomen, bevestigd door middel van een positieve cutane test en/of positieve titer van specifiek IgE voor een van de graspollen uit de homologe groep van Pooideae-grass”;*
- *“NVvAKI richtlijn: 1A aanbeveling voor zowel het korte-, als het langetermijneffect van de behandeling met Oralair®”;*



6.8.1 Gelet op hetgeen hiervoor is overwogen is de Codecommissie met ALK van oordeel dat de claim over het langetermijneffect van Oralair® niet wetenschappelijk is onderbouwd en daarmee onjuist en misleidend is. Nu de claim reeds om deze reden in strijd met de Gedragscode is geoordeeld, behoeft het door ALK ingenomen standpunt dat de claim inzake het langetermijneffect van Oralair® voor kinderen in strijd is met de Gedragscode geen afzonderlijke bespreking.

6.8.2 De brief van Stallergenes van 20 januari 2025 is naar het oordeel van de Codecommissie in strijd met de Gedragscode. De klacht van ALK op dit onderdeel is gegrond.

Conclusie

6.9 Uit het geheel van het bovenstaande volgt dat de klacht van ALK gegrond is. De Codecommissie zal thans nagaan tot welke conclusies het bovenstaande moet leiden waar het de door ALK gevraagde maatregelen betreft. De maatregel onder I ligt op grond van het bovenstaande voor toewijzing gereed. Voor toewijzing van het verzochte bevel tot rectificatie ziet de Codecommissie geen grond, omdat naar het oordeel van de Codecommissie een rectificatie het ongewenste effect van een impliciete aanprijzing van het geneesmiddel van ALK zou kunnen hebben. Tot slot heeft ALK de Codecommissie verzocht de opgelegde maatregelen uitvoerbaar bij voorraad te verklaren. De Codecommissie merkt op dat, anders dan ALK stelt, het Reglement van de Codecommissie en de Commissie van Beroep van de Stichting CGR niet de mogelijkheid biedt een uitspraak uitvoerbaar bij voorraad te verklaren, zoals blijkt uit 4.2.2 van het Reglement.

6.10 Met betrekking tot de kosten van de procedure bepaalt artikel 3.3.1.19 van het Reglement dat de Codecommissie de partij, die in strijd met de Gedragscode heeft gehandeld, veroordeelt tot vergoeding van de procedurekosten bestaande uit een vast bedrag ter dekking van de kosten die de Stichting CGR maakt in het kader van klachtenprocedures en/of van het griffiegeld als bedoeld in artikel 3.3.1.2 van het Reglement. Aangezien Stallergenes in strijd met de Gedragscode heeft gehandeld, zal zij worden veroordeeld tot vergoeding van het griffiegeld, zijnde EUR 3.600,-- en van de procedurekosten, zijnde EUR 6.300,--.

7. De beslissing van de Codecommissie

De Codecommissie:

- verklaart de klacht van ALK gegrond;
- beveelt Stallergenes het gebruik van de in deze klacht genoemde en in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame geoordeelde uitingen met onmiddellijke ingang te staken en gestaakt te houden;
- veroordeelt Stallergenes tot betaling van het griffiegeld, zijnde EUR 3.600,-- en van de procedurekosten als bedoeld in artikel 3.3.1.19 van het Reglement, welke kosten zijn vastgesteld op een bedrag van EUR 6.300,--;



- wijst af het meer of anders verzochte.

Aldus gewezen te Amsterdam op 21 juli 2025 door mr. J.A.J van den Boom, voorzitter, drs. T.G.M. Hazelzet en dr. ir. P.J.M. Reijnders, leden, in aanwezigheid van mr. E.C. van Duuren, griffier en ondertekend door de voorzitter en de griffier.

Public Assessment Report

Scientific discussion

ORALAIR 100 IR & 300 IR ORALAIR 300 IR

Allergen extracts from grass pollen

**DE/H/1930/001/E/01
DE/H/1930/002/E/01**

Date: 12.02.2024

This module reflects the scientific discussion for the approval of ORALAIR in additional five Member States via Mutual Recognition Repeat Use Procedure. The procedure was positively finalised on 18th November 2022, followed by a subsequent variation completed on 31 August 2023. For information on changes after this date please refer to the module ‘Update’.

I. INTRODUCTION

Based on the review of the quality, safety and efficacy data, the Member States have granted a marketing authorisation (MA) for ORALAIR 100 IR & 300 IR and ORALAIR 300 IR, sublingual tablets from Stallergenes. The sublingual tablets contain a standardised mixture of allergen extracts from five grass pollen species of the sweet grass family (Cocksfoot, Meadow grass, Rye-grass, Sweet vernal grass and Timothy).

ORALAIR is indicated for the treatment of grass pollen allergic rhinitis with or without conjunctivitis in adults, adolescents and children (above the age of 5) with clinically relevant symptoms, confirmed by a positive cutaneous test and/or a positive titre of the specific IgE to one of the grass pollen from the Pooideae grass homologous group¹.

¹ Pooideae (temperate) grass homologous group: *Phleum pratense* (Timothy grass), *Anthoxanthum odoratum* (Sweet vernal grass), *Avena sativa* (Oat), *Dactylis glomerata* (Orchard grass/Cocksfoot), *Festuca spp.* (Meadow fescue), *Holcus lanatus* (Velvet grass/Yorkshire fog), *Hordeum vulgare* (Barley), *Lolium perenne* (Perennial ryegrass), *Poa pratensis* (Kentucky bluegrass), *Secale cereale* (Cultivated rye), *Triticum aestivum* (Cultivated wheat).

ORALAIR 100 IR & 300 IR is used for treatment initiation and ORALAIR 300 IR for maintenance therapy. Both products are hereinafter referred to as ORALAIR. A comprehensive description of the indications and posology is given in the SmPC.

In June 2008 ORALAIR was granted a national marketing authorisation in Germany, In September 2009, ORALAIR was approved via Mutual Recognition Procedure (MRP), with Germany acting as Reference Member State (RMS), in 22 Member States (Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Estonia, France, Greece, Hungary, Ireland, Italia, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia and Spain). The MA of ORALAIR has been granted pursuant to Article 8 and 28 of Directive 2001/83/EC.

At that time, clinical experience was available in patients aged 5 to 45 years. Based on additional efficacy data presented for adults above the age of 45 years, the extension of the indication to patients up to 50 years of age was approved in Europe in 2013.

Marketing authorisations obtained for Malta, Greece and Cyprus were withdrawn by the applicant in 2015 and 2016 due to commercial reasons.

The common renewal date for ORALAIR was in June 2013, which resulted in an unlimited validity of the MA in the member states involved in the MRP.

On 18 November 2022 ORALAIR was approved via Repeat Use Procedure (RUP) in five additional Member States (Croatia, Denmark, Finland, Norway and Sweden).

Based on the efficacy data presented for adults above the age of 50 years, the extension of the indication to patients up to 65 years of age was approved in Europe in 2023.

Allergic rhinitis (AR), also known as hay fever, presents with symptoms like sneezing, nasal congestion, rhinorrhoea and nasal pruritus. AR is caused by an IgE-mediated allergic reaction to inhaled allergens originated from pollen, moulds, animal dander or house dust mites and manifests in a chronic inflammation of the nasal mucosa. If the eyes are also affected, it is called allergic rhinoconjunctivitis (ARC). Pollen of the sweet grass family are a common cause of allergic rhinitis with seasonal occurrence.

Current treatment options for AR and ARC are allergen avoidance, symptomatic pharmacotherapy and Allergen Immunotherapy (AIT). Common symptomatic treatments include topic and systemic H1-antihistamines and corticosteroids. AIT is a treatment option

for patients uncontrolled by allergen avoidance measures and/or symptomatic treatment. AIT is aimed to target the underlying pathophysiology and currently the only causative treatment option for AR/ARC. AIT is conducted complementary to known pharmacotherapy by the repetitive administration of the specific allergen(s) with the aim to gradually induce immunological tolerance towards the allergen(s) concerned.

The treatment usually consists of an up-dosing period, followed by a maintenance period. Except the first intake, sublingual immunotherapy (SLIT) is self-administered by the patient, in contrast to subcutaneous immunotherapy (SCIT), which has to be administered at the doctor's office.

II. QUALITY ASPECTS

II.1 Introduction

ORALAIR 100 IR & 300 IR and ORALAIR 300 IR are sublingual tablets. The active substance is a native grass pollen allergen extract mixture from five grass pollen species in equal amounts: Cocksfoot (*Dactylis glomerata* L.), Meadow grass (*Poa pratensis* L.), Rye-grass (*Lolium perenne* L.), Sweet vernal grass (*Anthoxanthum odoratum* L.) and Timothy (*Phleum pratense* L.). The drug product is manufactured in two strengths, 100 IR and 300 IR. The sublingual tablets are designed to rapidly disintegrate in the mouth. The tablets are presented in aluminium blisters.

II.2 Drug Substance

The drug substance is a freeze-dried native grass pollen allergen extract which is obtained by extraction from a mixture of five grass pollens in equal amounts: Cocksfoot (*Dactylis glomerata* L.), Meadow grass (*Poa pratensis* L.), Rye-grass (*Lolium perenne* L.), Sweet vernal grass (*Anthoxanthum odoratum* L.) and Timothy (*Phleum pratense* L.).

The manufacturing process and development have been described in detail. Manufacturing flow charts are provided for each step of the manufacturing process, including critical/key process parameters and in-process controls. The provided information confirms comparability of the drug substance throughout product development with respect to important quality parameters like total allergenic activity.

The control tests and specifications for the drug substance assure a consistent quality of the drug substance with respect to identity and purity as well as total allergenic activity and grass group 1 and 5 allergen content.

Stability studies for the drug substance were performed according to ICH guidelines and support the claimed shelf life of 36 months.

II.3 Medicinal Product

The final product are two sublingual tablets that contain either 100 IR or 300 IR of the grass pollen extract and excipients. IR stands for Index of Reactivity. It represents the biological activity unit defined by the marketing authorisation holder and relates to the total allergenic activity of the drug substance. The excipients are microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, Colloidal anhydrous silica, magnesium stearate and lactose monohydrate. All

excipients are well known pharmaceutical ingredients and their quality is compliant with European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) standards.

The manufacturing process of the drug product consists of pre-mixing, mixing and lubrication, followed by tableting of the powder blend, packaging and labelling.

The product specifications cover appropriate parameters for this dosage form and are in accordance with the Ph. Eur. monograph Allergen Products. Validations of the analytical methods have been presented. Batch-to-batch consistency has been demonstrated. A comparability exercise for batches derived from different manufacturing processes has shown comparable pharmaceutical quality. Batch analysis data and process validation data confirm that the finished product meets the specifications proposed and has a consistent quality from batch-to-batch.

Stability data for the drug product were provided, confirming the proposed shelf life of 36 months. The stability studies were performed according to ICH guidelines.

II.4 Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects

Not applicable.

III. NON-CLINICAL ASPECTS

III.1 Introduction

The non-clinical testing programme completed for ORALAIR comprises all relevant non-clinical safety studies requested for allergen extracts of native origin anyone is exposed to in everyday life. It covers repeated-dose toxicity studies in rats, a battery of genotoxicity tests in a mammalian and bacterial test system, embryo-foetal development and juvenile toxicity studies in rodent and non-rodent species, and a local tolerance study in the hamster's cheek pouch model. The majority of these studies were considered to be conducted according to Good Laboratory Practice (GLP).

III.2 Pharmacology

No dedicated preclinical pharmacology studies with the grass pollen mix extract were performed. This is acceptable as no validated and relevant animal models exist to evaluate the effect of allergen immunotherapy on the target disease organs. Instead, immunological changes are investigated in clinical studies. Accordingly, the induction of grass-pollen specific IgE and IgG antibodies was evaluated in various clinical studies conducted with ORALAIR (see section IV.2 below).

III.3 Pharmacokinetics

No pharmacokinetic studies were performed with ORALAIR. This is acceptable due to the nature of the active substance being proteins which are rapidly catabolised in the organism. Due the lack of a suitable animal model and the proteinous nature of allergen extracts, only very few literature data on the pharmacokinetic of SLIT (and SCIT) are available.

III.4 Toxicology

The toxicity testing program submitted with initial marketing authorization application (MAA) included single-dose toxicity studies in mice, rats and guinea pigs. Further data came from 12-days, 4-weeks and 26-weeks repeated-dose toxicity studies in rats embryo-foetal development studies in rabbits and rats, juvenile toxicity studies in rats and local tolerance studies using the cheek pouch model in hamsters. Furthermore, results from *in vivo* and *in vitro* genotoxicity assays were submitted with the initial MAA dossier. The 5-grass pollen extract was administered via oral gavage in the majority of these studies. In the single-dose toxicity and *in vivo* genotoxicity studies the allergen was applied by subcutaneous and intraperitoneal route. No relevant signs of toxicity were detected in any of these studies.

With the renewal application, the toxicology part of the dossier was revised as several of these toxicity studies were retrospectively rated as not fulfilling GLP requirements. GLP-compliant studies (26-weeks repeated-dose toxicity study in rats, part of the reproductive and development and local tolerance studies, *in vivo* and part of the *in vitro* genotoxicity studies) were thoroughly reviewed within the renewal procedure and considered sufficient to support an unlimited validity of the MA fulfilling requirements of ICH Guideline M3 (R2).

Toxicity studies fulfilling GLP standard are briefly outlined below. If not otherwise stated allergen administration was done via oral gavage in these studies.

In the pivotal 26-weeks repeated-dose toxicity study test animals were assigned to four dose groups (20 male and 20 female rats each group) with daily treatment of 0 IR/kg, 500 IR/kg, 1500 IR/kg or 2500 IR/kg. All animals were sacrificed at the end of treatment, no recovery animals were followed-up.

Three premature deaths occurred during the study conduct, which were not regarded to be treatment-related but incidental due to the clinical signs and/or macroscopic observations and the lack of a dose-dependency.

No clinical signs related to the 5-grass pollen extract or differences in haematological, biochemical or urinalysis parameters were observed between treated and control groups. No relevant macroscopic or histopathological findings were reported at necropsy. Histopathological examination included the reproductive organs testes, epididymites, seminal vesicles, prostate, ovaries, uterus and vagina.

The no observed adverse effect level (NOAEL) in rats was indicated with 1000 IR/kg/day, which corresponds to about 120-fold the maximum human therapeutic dose (MHTD).

Local tolerance of the 5-grass pollen tablet was further investigated in the hamster's cheek pouch model. No treatment-related findings were reported after a daily treatment over 2, respectively 14 weeks up to a dose of 500 IR/animal (corresponding to about 600-fold the MHTD). Several deaths occurred during the 14 weeks study, which were spread over all dose groups including placebo and were attributed to a systemic bacterial infection in these animals.

Embryo-foetal development studies in rats and rabbits did not evidence any signs of maternal or foetal toxicity after repeated dosing of up to 1000 IR/kg during the organogenesis. Observed foetal variations were assessed as not being treatment-related.

Abnormal haematological findings in juvenile male rats (significantly shortened activated partial thromboplastin time) observed at the highest dose of 1500 IR/kg could be rated as treatment-related but no clinical nor histopathological correlate could be detected. The deviation found in juvenile male rats was addressed in the risk minimisation plan and in the SmPC at the time point of initial MA.

An extended standard battery of genotoxicity tests was performed with the freeze-dried 5-grass pollen extract comprising a series of Ames tests and several assays with cultured mouse lymphoma cells. The Mouse Lymphoma tests conducted under GLP revealed a mutagenic potential of the original 5-grass pollen extract, which was also seen in the Ames test and the Mouse Lymphoma test not conducted under GLP. This mutagenic potential led to intensive investigations. External genotoxic contaminants could be excluded and further investigations showed that flavonoids of the grasses themselves caused the mutagenic potential. Thereafter, an optimised manufacturing process was established. Using the extract manufactured with the optimised process in subsequent GLP-compliant genotoxicity tests no mutagenic potential could be detected anymore.

The lack of carcinogenicity studies can be accepted based on the fact that the active substance is an extract of a natural component and that genotoxicity studies and the repeated-dose toxicity studies gave no indication for a carcinogenic/mutagenic potential.

III.5 Ecotoxicity/environmental risk assessment (ERA)

No ERA studies were conducted, which is in accordance with the relevant Guideline on the Environmental Risk Assessment of medicinal products for human (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2^{1*}).

The active substance is a natural substance, the use of which will not alter the concentration or distribution of the substance in the environment. Therefore, ORALAIR is not expected to pose a risk to the environment.

III.6 Discussion on the non-clinical aspects

The non-clinical testing program for ORALAIR covers all relevant non-clinical safety studies required for an allergen extract of natural source. According study data do not indicate any local or systemic toxicity of the 5-grass pollen extract in rodent species up to doses of 1500 IR/kg providing a sufficient safety margin for the maintenance dose of 300 IR in humans. Further, no mutagenic potential was identified.

The non-clinical testing program is, however, limited by the fact, that no suitable animal model exists that properly mimics the sublingual route in man. Animal studies using the oral gavage for evaluating systemic toxicity, respectively the hamster's cheek pouch model for evaluating local tolerance can only provide limited data regarding the safety of ORALAIR after sublingual application in humans. In view of the 3 R's principle (Replacement, Reduction, Refinement of animal experiments), the presence of exhaustive safety data from the years of experience with ORALAIR in humans and the nature of the active substance representing a protein of natural source this limitation is acceptable.

On the basis of the available non-clinical database and existing clinical knowledge, it is concluded that the 5-grass pollen extract does not exhibit any toxic properties.

IV. CLINICAL ASPECTS

IV.1 Introduction

Efficacy and safety of ORALAIR have been extensively studied in adults, adolescents and children from the age of five years. Overall, 2512 patients participated in 8 randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials, of them 1514 patients received active treatment and 1038 adults and 154 children and adolescents received ORALAIR 300 IR.

The initial marketing authorisation was based on phase I study VO33.04DK and two pivotal clinical studies, study VO34.04 performed in adults (18-45 years) and study VO52.06 performed in adolescents and children from the age of 5 years.

Since first marketing approval five additional efficacy and safety studies have been performed: Long-term study VO53.06 covering three treatment years and two treatment-free follow-up years, study VO56.07A (using an allergen exposition chamber for primary efficacy evaluation), study VO61.08USA, safety study VO40.05 (extension trial of study VO34.04) and study VO60.08 using an alternate treatment regimen. These studies were conducted in adults up to 50 years old (VO53.06 and VO56.07A) and up to 65 years old (VO61.08USA), or in adolescents and adults up to 65 years old (VO60.08).

In four of the natural field studies (VO34.04, VO52.06, VO60.08 and VO61.08USA) efficacy of

ORALAIR 300 IR was evaluated over one grass pollen season. In long-term study VO53.06 the primary evaluation period was the third grass pollen season.

Totality of clinical data was sufficient to evaluate the benefit-risk balance of ORALAIR in the intended indication.

IV.2 Pharmacokinetics

In accordance with EMA “Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases” (CHMP/EWP/18504/2006) no pharmacokinetic studies have been conducted with ORALAIR. For AIT, plasma levels of the active substance are usually not measurable due to the nature of the products being proteins that are rapidly catabolised in the organism.

IV.3 Pharmacodynamics

In accordance with CHMP/EWP/18504/2006 formal pharmacodynamic studies are not possible for allergen products. However, to show the effect of allergen immunotherapy on the immune system immunological changes and/ or modifications of the end-organ specific response (e.g. provocation tests) should be examined.

Timothy grass-specific IgE and IgG4 serum titers were analysed in several clinical trials from phase II through phase III. Treatment with ORALAIR consistently induced an immune response in terms of a specific IgE and IgG4 increase. In long-term study VO53.06 IgG4

titers rose in subsequent treatment years 2 and 3 and slightly decreased in treatment-free follow-up years 4 and 5.

IV.4 Clinical efficacy

Dose-finding

Study VO33.04DK assessed tolerability and safety of incremental doses from 100 IR to 500 IR and direct administration of 300 IR and 500 IR in comparison to placebo. Doses up to 500 IR were tolerated, only in the 500 IR group without dose escalation two patients prematurely withdrew due to adverse events. Adverse events appeared better tolerated with a dose escalation regimen compared to direct administration of 500 IR.

Based on these results the applicant chose three different maintenance doses (100 IR, 300 IR and 500 IR) for the pivotal phase IIb/III study VO34.04. In this study the dose of 100 IR was not efficacious and the dose of 300 IR provided the best benefit-risk-ratio, so it was then chosen for the second pivotal study, paediatric study VO52.06.

Efficacy results of pivotal studies VO34.04 and VO52.06

Phase IIb/III **study VO34.04** investigated the efficacy and safety of 3 doses (100 IR, 300 IR and 500 IR) 5-grass pollen extract sublingual tablet in comparison to placebo in 628 patients aged 18-45 years with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Daily treatment with ORALAIR was initiated 4 months before the expected grass pollen season and continued for its duration.

Primary endpoint (PE) in the initial analysis was the Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (ARTSS) during the first grass pollen period while on treatment. A statistically significant treatment effect versus placebo could be shown for the 300 IR and 500 IR dose, while the 100 IR dose was not considered efficacious. The beneficial effect of the 300 IR dose corresponded to a relative LS mean difference versus placebo of -28.2% (-1.39 abs. diff.). No significant difference was seen between the 500 IR and 300 IR dose.

Comparable results were seen for the Average Combined Symptom and Medication Score (ACSMS) evaluated post-hoc as preparation for the RUP. There was a statistically significant difference in LS means between the 300 IR group and placebo of -29.7% (-2.51 abs. diff.). No significant difference was seen between the 500 IR and 300 IR group, respectively 100 IR group and placebo.

Efficacy results of study VO34.04 were confirmed in the second pivotal **study VO52.06** performed in children and adolescents aged 5-17 years. 278 patients with documented grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis received daily treatment with the 300 IR dose starting 4 months before and continuing over the grass pollen season. The primary endpoint (ARTSS) was met with a statistically significant LS means difference versus placebo of -25.5% (-1.13 abs. diff.). Comparable results were seen for the ACSMS evaluated post-hoc: The treatment effect of ORALAIR 300 IR corresponded to a relative LS mean difference versus placebo of -26.3% (-2.31 abs. diff.).

In both pivotal studies secondary endpoint results (e.g. proportion of symptom-controlled days/ symptom- and rescue medication-free days, Rhinoconjunctivitis Quality of life Questionnaire (RQLQ) scores) supported the effects seen in the primary endpoint.

With the RUP the dossier was updated with further data from a pre-specified sensitivity analysis including all randomised subjects (missing data imputation) as well as data from post-hoc analyses (subgroup analysis by disease severity at baseline/ by countries and pooled sites), all led to similar statistical conclusions for both studies and showed robustness of primary endpoint results.

Conclusion on pivotal studies VO34.04 and VO52.06

Primary efficacy results of the two pivotal studies performed in adults, adolescents and children from the age of 5 years demonstrated a consistent treatment effect of ORALAIR 300 IR over the first grass pollen season when administered daily in a 4-month pre-co-seasonal treatment scheme. The beneficial effect is considered clinically meaningful and was clearly supported by secondary endpoint results. A re-analysis of the primary efficacy data using a combined score confirmed robustness of the efficacy results. Thus, the positive outcome of the two early pivotal studies VO34.04 and VO52.06 were considered decisive to support the recently completed Repeat-Use- Procedure.

Additional supportive efficacy studies

The above-mentioned pivotal efficacy data are complemented by additional efficacy (and safety) data that have been generated since initial MA. Overall, five randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials were completed in patients diagnosed with grass-pollen induced allergic rhinoconjunctivitis: Three of these studies were phase III studies which evaluated the efficacy of daily treatment with 300 IR ORALAIR tablets in adults and/or adolescents:

Study VO53.06 was a five-year long-term study evaluating a sustained efficacy over the second and third grass pollen season while on treatment and long-term efficacy over two treatment-free follow-up years. 633 patients aged 18 to 51 years received a daily dose of 300 IR or placebo starting 4 months or 2 months before the expected grass pollen season. Primary efficacy endpoint was the difference versus placebo in the Average Adjusted Symptom Score (AASS) during the third pollen period while on treatment.

Below results refer to the 4-month pre-co-seasonal treatment scheme. With the 2-months pre-co-seasonal treatment scheme effects tended to be more pronounced, however, the differences compared to 4-months were not significant.

In the first treatment year the AASS showed a relative LS means difference versus placebo of -17.9% (-1.25 abs. diff.), which increased over the second and third treatment year up to -31.9% (-1.89 abs. diff.), respectively -34.9% (-1.82 abs. diff.) and decreased in the first post-treatment follow-up year to -22.9% (-1.14 abs. diff.) and further dropped to -14.3% (-0.65 abs. diff.) in the second follow-up year. This trend over time was similar for most of the secondary efficacy variables.

In **study VO60.08** no significant difference versus placebo could be shown in the AASS following a 2-months pre-co-seasonal treatment scheme with ORALAIR 300 IR in adult and adolescent patients (N=381). Secondary endpoint results also revealed no significant differences between active and placebo. The applicant committed that despite a good compliance to the study treatment as confirmed by the immunomarkers at the end of the study, the treatment effect was not as high as expected in this study.

In **study VO61.08USA** covering one pollen season and including 473 adult patients a statistically significant LS means difference between 300 IR and placebo of -28.2% (-0.13

abs. diff.) could be shown using a daily Combined Symptom and Medication Score. Statistically significant differences between the 300 IR and placebo group in favour of the active treatment were also seen across the secondary endpoints (e.g. symptom-controlled days, RQLQ scores).

Conclusion on additional efficacy studies

Overall efficacy results of phase III studies performed after initial MA support the favourable short-term effect of ORALAIR 300 IR administered pre-co-seasonally, seen in the two pivotal studies VO34.04 and VO52.06. Only study VO60.08 failed to show a meaningful effect despite a good treatment adherence [REDACTED]

[REDACTED] Efficacy results of a 2-month pre-co-seasonal treatment are equivocal in study VO53.06, but less effective in study VO60.08, thus the 2-month pre-co-seasonal treatment was not included in the SmPC.

In summary, clinical study data generated subsequently to the first marketing authorisation support the beneficial effect of a pre-co-seasonal treatment with ORALAIR 300 IR in the given indication.

IV.5 Clinical safety

The safety of ORALAIR has been evaluated throughout the clinical development program and post-marketing via observational post-authorization studies and spontaneous reports.

Patient exposure

A total of 2512 patients were randomized in eight clinical studies. Of these 1514 patients received 5-grass pollen extract sublingual tablet at a dose of 100 IR, 300 IR or 500 IR and 998 patients received placebo. Overall, 1038 adults and 154 children and adolescents received ORALAIR 300 IR in a pre-co-seasonal treatment over one grass pollen season. A subgroup of 299 adult patients received ORALAIR over three consecutive grass pollen seasons.

Safety data were pooled for all 2512 patients enrolled in clinical studies with ORALAIR. Additional analyses were performed in the two subsets adults and children/adolescents.

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs)

Overall, 1164 patients (76.9%) in the active group and 697 (69.8%) in the placebo group reported at least one TEAE.

Most common TEAEs were reported in the SOC 'Gastrointestinal disorders', 'Respiratory, thoracic and mediastinal disorders' and 'Nervous system disorders'. The most commonly reported TEAEs were consistent with application site reactions: e.g. oral pruritus, throat irritation and ear pruritus. These reactions were more frequently reported during the first weeks of treatment and the majority were mild to moderate in intensity. No significant laboratory safety findings were observed in any of the age groups.

The safety profile in children and adolescents was generally consistent with that observed in adults. The safety profile by age stratum was generally similar in children (5–11 years old) and adolescents (12–17 years old).

Deaths and serious adverse events

No deaths, Intensive Care Unit admissions, anaphylactic reactions or anaphylactic shock were reported in any of the clinical studies. No adrenaline was used to treat any actively treated patient.

Three serious adverse events (SAEs) reported in adults receiving ORALAIR 300 IR in Year 1 of study VO53.06 were considered drug-related (one angioedema, one severe local allergic reaction, one diarrhoea). All serious drug-related adverse events resolved. In children and adolescents no SAE related to the study medication were reported.

Long-Term Safety

In study VO53.06 incidences of TEAEs decreased over the three consecutive treatment years across all treatment groups (2- months and 4-months pre-co-seasonal active treatment groups, only the latter shown hereinafter, and placebo). At least one TEAE was experienced by 88.4% of actively- and 79.9% of placebo-treated patients in year 1, what declined to 73.7% (active), respectively 51.6% (placebo) in year 2, and 62.9% (active), respectively 46.4% (placebo) in year 3. The most commonly reported TEAEs in the active treatment groups were application site reactions (oral pruritus and throat irritation) of mild to moderate intensity. No adverse effects attributable to cumulative treatment over three treatment periods were observed.

Based on the long-term safety data revealing a lower frequency of adverse events as well as fewer types of adverse events during subsequent treatment years (data not shown here) an according statement was approved in the product information.

Post-marketing safety data

According to the marketing authorisation holder (MAH) a total of 2377 Individual Case Safety Reports were received since launch including 299 cases assessed as serious and 2078 cases assessed as non-serious.

The MAH states that the types and reporting rates of adverse reactions did not suggest any difference in the safety profile from that demonstrated in the clinical studies. Most adverse events reported were consistent with application site reactions like oral pruritus and throat irritation.

However, anaphylactic reactions, eosinophilic esophagitis (EoE) and severe laryngopharyngeal reactions were first reported post-marketing and are therefore monitored as important identified risks.

Post-Authorisation Safety Studies (PASS)

Two observational Post-Authorization Safety Studies (PASS) were conducted upon request of the German Health Authority at the time of the first Marketing Authorization including 808 adults, 428 adolescents (12 to 17 years) and 492 children (5 to 11 years). Between 2015 and 2018, two additional PASS were carried out upon request of the FDA, one in children aged 5 to 9 years (N=307) and one in patients aged 10 to 65 years (N=2814).

No significant safety findings were observed in any of these non-interventional studies. The safety profile was consistent with the one observed in clinical trials.

IV.6 Risk Management Plan

The MAH has submitted a risk management plan, in accordance with the requirements of Directive 2001/83/EC as amended, describing the pharmacovigilance activities and interventions designed to identify, characterise, prevent or minimise risks relating to ORALAIR.

- Summary table of safety concerns as approved in RMP

Important identified risks	Severe laryngopharyngeal disorders Anaphylactic reaction Eosinophilic oesophagitis
Important potential risks	Anaphylactic shock Autoimmune disorders
Missing information	Pregnant and lactating women Elderly patients (older than 65 years)

- Summary of Safety Concerns and Planned Risk Minimisation Activities as approved in RMP

Safety Concern	Routine Risk Minimisation Measures	Additional Risk Minimisation Measures
Important Identified Risks		
Severe Laryngopharyngeal reactions	Routine risk communication: <i>SmPC section 4.8.</i> Routine risk minimisation activities recommending specific clinical measures to address the risk: <i>Initiation of the treatment under medical supervision and surveillance of the patient for 30 minutes included in SmPC Section 4.2</i> Other routine risk minimisation measures beyond the Product Information: • <i>Use of a specific ADR form (see Annex 4)</i> • <i>Updates in the aggregate reports</i> • <i>Signal detection</i> • <i>Literature screening</i>	None
Anaphylactic reaction	Routine risk communication: <i>SmPC section 4.8.</i> <i>PL section 4</i> Routine risk minimisation activities recommending specific clinical measures to address the risk: <i>Initiation of the treatment under medical supervision and surveillance of the patient for 30 minutes included in SmPC Section 4.2</i>	None

Safety Concern	Routine Risk Minimisation Measures	Additional Risk Minimisation Measures
	Other routine risk minimisation measures beyond the Product Information: • <i>Use of a specific ADR form (see Annex 4)</i> • <i>Updates in the aggregate reports</i> • <i>Signal detection</i> • <i>Literature screening</i>	
Eosinophilic oesophagitis	Routine risk communication: <i>SmPC section 4.4 and 4.8.</i> <i>PL section 2</i> Routine risk minimisation activities recommending specific clinical measures to address the risk: <i>Initiation of the treatment under medical supervision and surveillance of the patient for 30 minutes included in SmPC Section 4.2</i> Other routine risk minimisation measures beyond the Product Information: • <i>Updates in the aggregate reports</i> • <i>Signal detection</i> • <i>Literature screening</i>	None
Important Potential Risks		
Anaphylactic shock	Routine risk communication: <i>SmPC section 4.8.</i> Routine risk minimisation activities recommending specific clinical measures to address the risk: <i>Initiation of the treatment under medical supervision and surveillance of the patient for 30 minutes included in SmPC Section 4.2</i> Other routine risk minimisation measures beyond the Product Information: • <i>Use of a specific ADR form (see Annex 4)</i> • <i>Updates in the aggregate reports</i> • <i>Signal detection</i> • <i>Literature screening</i>	None
Autoimmune disorders	Routine risk communication: <i>SmPC section 4.3</i> Routine risk minimisation activities recommending specific clinical measures to address the risk: <i>None</i> Other routine risk minimisation measures beyond the Product Information: • <i>Collection of the reported cases</i>	None

Safety Concern	Routine Risk Minimisation Measures	Additional Risk Minimisation Measures
	• <i>Update in the aggregate reports</i> • <i>Signal detection</i> • <i>Literature screening</i>	
Missing Information		
Exposed pregnant and lactating women	Routine risk communication: <i>SmPC section 4.6</i> <i>PL section 2</i> Routine risk minimisation activities recommending specific clinical measures to address the risk: <i>None</i> Other routine risk minimisation measures beyond the Product Information: • <i>Collect information on pregnancy/outcome (at delivery and 6 months after birth) registered through pregnancy notification forms (see Annex 4)</i> • <i>Update in the aggregate reports</i> • <i>Signal detection</i> • <i>Literature screening</i>	None
Elderly patients (older than 65 years)	Routine risk communication: <i>None</i> Routine risk minimisation activities recommending specific clinical measures to address the risk: <i>None</i> Other routine risk minimisation measures beyond the Product Information: • <i>Collect cases in this population</i> • <i>Update in the aggregate reports</i> • <i>Signal detection</i> • <i>Literature screening</i>	None

IV.7 Discussion on the clinical aspects

The clinical development program at time point of first marketing authorisation included a phase I and two short-term pivotal studies (one phase IIb/III study in adults, one phase III study in children and adolescents). Following the national marketing authorization in 2008 and the MRP in 2009 four additional phase III studies (including one long-term study) and one phase I pollen chamber trial were conducted in adults and adolescents.

During clinical development consistent and robust efficacy data have been obtained. The two pivotal efficacy trials yielded a consistent treatment effect in children, adolescents and adults

for the selected dose of 300 IR daily during the first grass pollen season while on treatment. The beneficial effect was clearly supported by secondary endpoint results. A methodological drawback of these early studies was the use of a pure symptom score for primary efficacy analysis. According to the current state of the art a combined symptom and medication score, which considers both, AR/ARC symptoms and rescue medication intake, is recommended for AIT trials (CHMP/EWP/18504/2006). A re-analysis of the primary endpoint results of both pivotal studies using a combined score (Average Combined Symptom and Medication Score) yielded comparable efficacy results as received with the former analysis. Robustness of the initial efficacy data was further confirmed by sensitivity analyses undertaken with the dossier update for the RUP. Thus, the two early phase III studies are still considered pivotal for evidencing efficacy of ORALAIR 100 & 300 IR, respectively ORALAIR 300 IR in the indication:

Treatment of grass pollen allergic rhinitis with or without conjunctivitis in adults, adolescents and children (above the age of 5) with clinically relevant symptoms, confirmed by a positive cutaneous test and/or a positive titre of specific IgE to one of the grass pollen from the Pooideae grass homologous group¹.

¹ Pooideae (temperate) grass homologous group: *Phleum pratense* (Timothy grass), *Anthoxanthum odoratum* (Sweet vernal grass), *Avena sativa* (Oat), *Dactylis glomerata* (Orchard grass/Cocksfoot), *Festuca spp.* (Meadow fescue), *Holcus lanatus* (Velvet grass/Yorkshire fog), *Hordeum vulgare* (Barley), *Lolium perenne* (Perennial ryegrass), *Poa pratensis* (Kentucky bluegrass), *Secale cereale* (Cultivated rye), *Triticum aestivum* (Cultivated wheat).

A beneficial treatment effect over the first pollen season under treatment could also be demonstrated across the subsequent Phase III studies performed after initial MA with exception of study VO60.08, which failed to show a meaningful effect.

[REDACTED]. Across all controlled studies a strong immunogenic response by means of a specific IgG4-increase could be demonstrated while on treatment.

The adverse event profile of ORALAIR as reported during early and later clinical development is consistent with the known safety profile of SLIT products.

In summary, clinical study data generated subsequently to the first marketing authorization support the beneficial effect of a daily treatment with ORALAIR 300 IR in the given indication.

V. USER CONSULTATION

The package leaflet has been evaluated via a user consultation study in accordance with the requirements of Articles 59(3) and 61(1) of Directive 2001/83/EC.

The results show that the package leaflet meets the criteria for readability as set out in the Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use.

VI. OVERALL CONCLUSION, BENEFIT/RISK ASSESSMENT AND RECOMMENDATION

The benefit/risk profile of ORALAIR has not changed since initial marketing authorization. The favourable benefit/risk balance of ORALAIR 300 IR administered in a 4-months pre-co-seasonal treatment scheme shown for adults, children and adolescents in the two early pivotal studies VO34.04 and VO52.06 is supported by efficacy and safety data from five additional clinical studies conducted after initial marketing authorization. The adverse event profile of ORALAIR as reported in clinical studies was comparable between adults and children and consistent with the well-known safety characteristics of SLIT products in terms of type, frequency and severity of adverse events. Most reported TEAEs were consistent with application site reactions (most commonly oral pruritus and throat irritation), were of mild or moderate severity, resolved spontaneously and occurred predominantly in the first weeks of treatment. In long-term study VO53.06 it could be shown that the frequency and intensity of adverse events decreased over subsequent treatment years, which is described in the SmPC. No severe anaphylactic reactions or deaths in relation to the treatment were reported in clinical studies.

The overall safety data from post-marketing data gained between June 2008 and December 2019 resemble the safety profile of ORALAIR observed in clinical studies. However, EoE, anaphylactic and severe laryngopharyngeal reactions were first reported in post-marketing data. They all were then classified as identified risks of ORALAIR, respectively class effects of SLIT and were included as such in the SmPC. The MAH committed to continue close monitoring of these events.

Conclusion:

The benefit-risk assessment for ORALAIR is unchanged since initial marketing authorization and still positive. Therefore, the RMS clearly supported the application for a repeated-use procedure in five additional European countries, which ended positively on 18th November 2022 and which was followed by variation procedure DE/H/1930/001-002/II/042/G.

Sagsnr.:
202304265

Høringssvar

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi

Aktuelle Høringssvar er indsendt på vegne af Allergi Nord.

Allergi Nord er et Nordjysk allergisamarbejde. Det består af læger og anden personale fra Børne Ungeafdelingerne Aalborg Universitetshospital og Regionshospitalet Hjørring, Lungemedicinsk afdeling Aalborg Universitetshospital og Regionshospitalet Hjørring, Afdeling for Hud og Kønssygdomme Aalborg Universitetshospital, Arbejds- og miljømedicinsk afdeling Aalborg Universitetshospital, Øre Næse Hals afdelingen Aalborg Universitetshospital, Biokemisk afdeling Regionshospitalet Hjørring, Klinisk immunologisk afdeling Aalborg Universitetshospital samt regionens 3 praktiserende speciallæger i pædiatri. Allergi Nord arbejder på af styrke udredning og opfølgning af patienten med atopiske sygdomme på tværs af regionens specialer og styrke samarbejdet om patientforløbet mellem børne og voksenafdelingerne.

Kommentarer til specifikke punkter

Næsespray

Det skal være muligt at vælge forskellige lægemidler og applikationsdevices til den enkelte patient, da der kan være bivirkninger eller manglende effekt ved standardbehandlingen, endvidere skal patienten acceptere behandlingen.

Vedr. punkterne 2 og 6 - Næsemidler

"Ipratropium næsespray ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud."

Kommentar:

Vasomotorisk rhinitis med rhinoré er en hyppig og generende tilstand særligt hos ældre. Ipratropium er eneste reelle behandlingsmulighed.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Patienter med kolinerg vasomotorisk rhinitis

"Fluticasonfuroat ændrer i høringsversionen tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud."

Avamys (Fluticasonfuroat) næsespray er særligt velegnet til børn. Dette skyldes

- sprayens fravær af smag,
- dispenserens kortere studs
- og en forstøvert teknik der laver en blød spray, der ikke i samme grad generer barnet.

Dette gør at Avamys ofte tolereres bedre af børn end andre næsesprays. Den bør således kunne vælges start så børnene ikke bliver afskrækkede for brug af nasalsteroid.

Nogle patienter oplever desuden udtørring og næseblod ved mometason, hvorfor det er vigtigt at have et alternativ til disse patienter.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Avamys næsespray kan forsøges som alternativ til Mometason næsespray hvis denne har givet uacceptabel udtørring eller næseblod. Avamys kan vælges som førstevalg til børn.

Triamcinolon (Nasacort) næsespray er eneste nasalsteroid til børn på 2 år.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Triamcinolon nasalsteroid er indiceret hos børn på 2 år, når lægen vurderer der er behov for nasalsteroid.

Øjendråber

Vedr. punk 10 - Øjendråber i flerdosisbeholder og med indhold af lægemiddelstofferne ketotifen.

Kommentar:

Zaditen (Ketotofen) i enkeltdosisbeholder vælges dels for at undgå konserveringsmidler. At bruge ampuller giver en fordel - særlig ved børnegruppen.

Herved kan familien efterlade ampuller ved personer der jævnligt varetager omsorg for barnet. Dvs. Barnets husstand(-e), bedsteforældre, intuitioner mm. Hvis familien alene kan købe barnets øjendråber i flasker, køber de ofte langt flere flasker.

Desuden er ampullerne ofte et billigere alternativ ved sjældent brug af øjendråber. Hvis der ikke bruges ampuller, skal flasken skiftes hyppigere, og patienten skal således købe flere øjendråber i løbet af sæsonen.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Indiceret ved allergisk conjunctivit, hvor der ønskes ukonserverede øjendråber, og hvor forhold hos patienten gør brug af ampul nødvendig.

Oral antihistamin

Vedr. punkterne 16, 17 og 18 - Orale antihistaminer

Bilastin er ofte mindre sløvende end andre antihistaminer. I medicin.dk fremgår ” Selv om bilastin er et non-sederende antihistamin, ses døsighed, men med individuel variation og i mindre grad end ved cetirizin og de sederende antihistaminer.”

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Indiceret ved allergisk sygdom, hvor antihistaminer med generelt eller generelt klausuleret tilskud har haft sløvende effekt

Bilastin og loratadin.

Disse præparater indeholder ikke macrogoler, som nogle patienter kan være allergisk for, og derfor er det vigtigt at have mulighed for at tilbyde disse antihistaminer til udvalgte patienter.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Indiceret ved allergisk sygdom, hvor patienter er allergisk overfor macrogoler

Allergen immunterapi (AIT)

Vedr. punkterne 23, 24 - Sublinguale tabletter med allergenekstrakt fra græspollen

”Vi vurderer, at effekten af de sublinguale allergene immunterapier mod græspollenallergi Aitgrys og Grazax kan ligestilles.”

Kommentar:

Fjernelse af tilskud til Grazax for de patienter der ikke allerede er i gang med behandlingen er stærkt uhensigtsmæssigt af flere grunde:

- Herved mister man den videnskabeligt dokumenterede sygdomsmodificerende effekt og en langtidseffekt, hvilket er en klar forringelse af behandling af patienter med græsallergi.
- Der vil som følge af ovenstående være et større incitament for at vælge subkutan immunterapi (SCIT) til særligt den pædiatriske patient. Der har de seneste år været et langt større fokus på brug af sublingual immunterapi (SLIT) frem for SCIT til gruppen af børn og unge samt gruppen af voksne patienter. Dette er gjort for at mindske antallet af patient besøg i relation til behandlingen og derved aflaste et allerede presset sundhedsvæsen.
Hvis man fremover ikke kan tilbyde patientgruppen SLIT med dokumenterede sygdomsmodificerende effekt og en dokumenteret langtidseffekt vil flere patienter blive tilbudt SCIT. Det er i sidste ende økonomisk uhensigtsmæssigt og i modstrid med rapportens egent udsagn:
(side 13) For børn og unge, der behandles hos en praktiserende speciallæge i pædiatri, er behandlingsomkostningerne ved subkutan immunterapi højere end ved sublingual immunterapi, da disse speciallægers honorar er højere. For denne patientgruppe vurderer vi derfor, at det i udgangspunktet er mest rationelt at behandle med de sublinguale lægemidler.

Rationalet for allergen immunterapi er ud over den umiddelbare korttidsvirkende symptomdæmpende effekt også at ændre sygehistorien. Grazax er for børn vist at reducere udviklingen af astmasymptomer (GAP-studiet)(1) og har på primære endepunkter vist effekt 2 år efter ophørt behandling hos børn (1) såvel som hos voksne (2), hvilket er kravet til langtidseffekt.

Aitgrys har vist korttidseffekt samt effekt på primært endepunkt 1 år efter endt behandling, men fejlede 2 år efter. Kun en ikke predefineret posthoc analyse viste effekt. Der ikke lavet studier på, om Aitgrys har en sygdomsmodificerende effekt hos børn.

EACCI skriver, at man skal bruge kontinuerlig behandling for langtidseffekt, hvorimod sæsonbehandling af pollenallergi også kan bruges til korttidseffekt (3).

Aitgrys er billigere, fordi der tages færre tabletter, men man kan ikke ligestille den sygdomsmodificerende effekt mellem sæson og kontinuerlig behandling, hvilket anerkendes i høringsversionen. Derfor bør der være generelt klausuleret tilskud til GRAZAX. SLIT-græs studie har vist, at 2 års AIT ikke er nok til langtidseffekt, så nye principper skal underbygges.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Patienter med dokumenteret græspollenallergi samt moderat til svær allergisk rhinitis eller konjunktivitis, som ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol ved allergensanering og symptomatisk behandling i minimum én sæson, eller hvor behandlingen medfører uacceptable bivirkninger.

Ad 31 - Allergen immunterapi med indhold af allergenekstrakt fra hund og kat

"Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Dansk Selskab for Allergologi angiver, at evidensen for effekt af allergen immunterapi med indhold af allergenekstrakt fra hund og kat er henholdsvis lav og moderat (2). Vi lægger endvidere vægt på, at det i høj grad er muligt at undgå allergener fra hunde og katte.

Vi finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, disse injektionsvæsker opfylder kriterierne for generelt tilskud."

Kommentar:

Vedr. effekten af immunterapi mod kat og hund:

Effekten af immunterapi rettet mod særligt hund og i nogen grad kat har ikke vist samme effekt som immunterapi rettet mod støv og pollen.

Dette betyder dog ikke fravær af effekt (hvilket fremgår af ref.6-8). Særligt immunterapi mod kat har vist signifikant effekt på reaktion ved konjunktival provokation og bronchial provokation samt klinisk forbedring af rhinokonjunktivit og astma hvilket fremgår af et EAACI konsensus dokument fra 2018 (6)

Et nyere pilotstudie (2025) har ligeledes vist signifikant forbedring i rhinits-symptomer og livskvalitet og nedsat medicin forbrug 1 år med SCIT mod kat. (7).

Vedrørende målgrupperne for immunterapi mod hund og kat:

En lang række personer kan ikke undgå direkte kontakt med hund eller kat: dyrlæger og veterinærsygeplejersker, synshandicappede med førerhund, hundeførere indenfor politiet, psykisk udfordrede personer som har brug for en servicehund. Desuden sundhedspersonale, som besøger borgere i eget hjem, hvor der er kæledyr.

Derudover er det veldokumenteret, at allergener fra både hund og kat transporteres via dyrets ejer til områder hvor allergiker er nødsaget til at tilbringe længere tid.

Således kan der oftest måles allergener fra både kat og hund i institutioner, skoler, i offentlig transport og på arbejdspladser. Patienter med allergi for kat kan opleve

allergisymptomer fra øjne og næse foruden træthed, hovedpine mm, når de opholder sig i eks. skolen trods relevant lokal medicinering. Dette nødvendiggør ALI behandling (8).

EAACI (Europa, 2018/2020): AIT anbefales ved allergisk rhinokonjunktivitis, med produkt-specifik vurdering og typisk ≥ 3 års behandling for varig effekt. For mindre udbredte aeroallergener som dyreskæl er høj-kvalitetsvidensen meget begrænset, hvorfor brug bør forbeholdes nøje udvalgte patienter (9).

I Danmark blev der i 2024 behandlet 535 med SCIT mod kæledyr, og det viser, at behandlingen kun tilbydes få udvalgte patienter, og ikke til patienter, som har et ønske om kat/hund i hjemmet (10).

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Denne behandling kan alene varetages i allergicentre og af speciallæger i lungemedicin, øre-næse-hals eller pædiatri med erfaring i SCIT-behandling.

På vegne af allergi Nord

Lisbeth Venø Kruse
Formand for allergi Nord

Børnelæge
Børneklíník Nord
Erhvervsparken 15
9700 Brønderslev

Referencer

- 1) The EMA guidelines on allergen products development provide comprehensive guidance on the development, safety, and efficacy of allergen immunotherapy (AIT) for allergic diseases
- 2) Valovirta. J Allergy Clin Immunol. 2018 Feb;141(2):529-538.e13.

Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP).

- 3) Durham. J Allergy Clin Immunol. 2012 Mar;129(3):717-725.e5.
SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial.
- 4) EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis Allergy. 2018;73:765–798 (Box 5)
- 5) Scadding. JAMA 2017 Feb 14;317(6):615-625. Effect of 2 Years of Treatment With Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis"
- 6) Tuomas Virtanen. Immunotherapy for pet allergies, Hum Vaccin Immunother. 2017 Dec 21;14(4):807–814.
- 7) Dávila et al. Consensus document on dog and cat allergy. Allergy 2018 Jun;73(6):1206-1222
- 8) Jimenez-Blanco M. A., Gonzalez-Mendiola M. R., Boteanu C., Dionicio-Elera J., Sanchez-Millan M. L., Ruiz-Garcia M., Laguna J. J.
Frontiers in Allergy. 2025; 6:1642315.
- 9) Jay M et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter–furry animals. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 April ; 108(4): 223.e1–223.15.
- 10)EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018;73:765–798.
- 11) Sundhedsdatastyrelsen MEDSTAT.dk

Emne: Høring over Medicintilskudsnetværkets anbefalinger til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod allergi

Til rette vedkommende,

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi har følgende kommentarer til de udsendte anbefalinger til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod allergi:

- 1) Det er overordnet en god idé, at der inden for hver lægemiddelgruppe kun er få valgmuligheder med tilskud – det understøtter rationel farmakoterapi, fordi man minimerer uhensigtsmæssig variation, fremmer brugen af veldokumenterede og ofte billigere præparater, og gør det lettere for almen praksis at træffe ensartede valg.
- 2) Det er vigtigt, at der er sammenhæng mellem tilskudsstatus og de lægemidler mod allergi, der placeres på den kommende fælles basisliste. Med en sådan liste bliver det afgørende, at tilskudsstatus og rekommandationer ikke peger i forskellige retninger, da almen praksis ellers risikerer at stå i et dilemma mellem fagligt rationelle valg og patientens økonomiske situation.
- 3) Fornuftig vægtning af tilskud til SLIT/SCIT. At tilskuddet til fx SLIT ved græsallergi er klausuleret, giver god mening, da behandlingen bør ses som et supplement til symptomatisk behandling. Det kurerer ikke, men kan lette symptombyrden.
- 4) Der løftes en undren til hvorfor Fexofenadin kun får tilskud ved 180 mg med henvisning til, at forbruget primært ligger der. At det primære forbrug ligger der skyldes vel, at 180 mg bliver brugt til urticaria, op til 4 gange dagligt (?). Mange patienter med almindelig pollenallergi er velbehandlet med 120 mg, så der er vel ingen grund til at skrue op for dosis, hvilket vil være konsekvensen ved ikke at give tilskud til 120 mg.
Hvis det er fordi man mener allergier skal behandles med øjendråber og nasalsteroider, skal det overvejes om ikke alle antihistaminer skal klausuleret tilskud.

Med venlig hilsen, på vegne af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

DSKF-sekretær
Erika Björkström Gram
Ph.d.-studerende
Forskningsenheden for Klinisk Farmakologi
Klinisk Institut

eabgram@health.sdu.dk

Syddansk Universitet
Campusvej 55
5230 Odense M
www.sdu.dk

Odense 19. nov 2025

Til Lægemiddelstyrelsen

Høringssvar

vedr.

**Medicintilskudsnævnets forslag til revurdering af tilskudsstatus
for lægemidler til behandling af allergi pr 27. august 2025**

Tak for muligheden for at kommentere dette forslag. Vi har som børnelæger diskuteret forslaget indgående i Det Regionale Udvalg for Pædiatrisk Allergologi og Pulmonologi i Region Syddanmark og har følgende kommentarer:

Vi er overordnet set bekymrede for de sundhedsfaglige, praktiske og sociale konsekvenser, især for børn i sårbare familier, som forslaget i sin nuværende form kan have. En god behandlingsplan skal være individuelt tilpasset patienten, og det synes vi ikke princippet om kun at give tilskud til billigste lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper tilgodeser.

Det anføres, at Medicintilskudsnævnets forslag *"bygger på et ønske om at behandlingen tilpasses den enkelte patients symptomer"* og at *"valg af lægemiddel bør basere sig på både effekt og pris"*.

Vi mangler i denne kontekst, at der kan tages hensyn til patientpræferencer. Manglende adhærens er den hyppigste årsag til utilstrækkelig sygdomskontrol, måske særligt i pædiatrien. Mange børn vægrer sig mod at få medicin, og det er af største vigtighed at lytte til deres præferencer. Det kan være præparatets lugt, smag, følelse i næsen eller øjnene, der er afgørende for, om barnet kan samarbejde til behandlingen. Det er derfor som læge for børn altafgørende, at der er valgmuligheder, så man har andre præparater at skifte til, hvis barnet har aversioner mod det ordinerede præparat. Denne mulighed bør være tilgængelig for alle, uanset forældrenes økonomiske situation. Selvom alle præparater fortsat kan anvendes, blot uden tilskud, vil den øgede udgift ved daglig brug især ramme lavindkomstfamilier. For familier med økonomisk begrænsede ressourcer kan det skabe en ulige adgang til præparater, og dermed til ulighed i sundhedsadgang for børn.

Vi har derfor nedenstående kommentarer til forslaget.

1) Nasalsteroider (1-6)

Utilstrækkeligt behandlet rhinitis kan forringe børns livskvalitet, påvirke søvn, koncentration og social trivsel og kan bidrage til udvikling eller forværring af astma (Brozek JL; J All Clin Immunol 2017;140(4))

Medicintilskuds nævnet skriver: " Vi vurderer, at det er vigtigt, at lægen kan vælge den behandlingsform, der er bedst egnet til behandling af den enkelte patients samlede symptombillede." Dette stemmer ikke overens med, at det kun er Nasonex, der foreslås at bevare generelt tilskud.

Hvis der skal sikres en optimal individuel patientbehandling, skal der være valgmuligheder.

Foruden indholdsstof har også selve medicin-devicet stor betydning for præparatvalg.

Mange børn synes, det er meget ubehageligt at få sprøjtet medicin op i næsen. Her kan udformningen af næsesprayen være afgørende for oplevelsen. Mange oplever det således mindre ubehageligt at få Avamys sprøjtet i næsen frem for Nasonex, fordi Avamys-devicet leverer medicinen meget fint forstøvet. Der kan også være forskel på forekomsten af næseblod mellem præparaterne. Nogle patienter/forældre synes også der er forskel på, hvor lette de forskellige sprays er at anvende, og nogle er glade for, at Avamys er udstyret med et vindue til at observere mængde af resterende medicin. At have medbestemmelse på device kan bidrage til større medejerskab for behandlingen til gavn for adhærens og et (nød)tvunget præparatskift pga. pris kan medføre nedsat adhærens. Der er solid evidens for, at stabilitet i præparat og administrationsmetode bidrager til bedre adhærens og derved bedre symptomhåndtering (Fowler J; J Otolaryngol Head Neck Surg. 2021). Manglende sygdomskontrol vil forventeligt medføre hyppigere lægebesøg.

Vi vil derfor anbefale, at alle nasalsteroider bevarer generelt tilskud.

2) Antihistamin øjendråber (7-14)

Børn oplever ofte stort ubehag ved at få dryppet øjne. Dette stiller krav til lægemidlet.

De fleste antihistamin øjendråber i flerdosisbeholdere indeholder konserveringsmidler, som svier i øjnene. Engangsdoseringer indeholder ikke konserveringsmidler og svier ikke. Dette har meget stor betydning for børns samarbejdsvilje til at få dryppet øjne.

Enkeldosisbeholdere er både lette at bruge, praktiske og for mange også en økonomisk gevinst. Øjendråberne anvendes typisk efter behov, hvilket betyder, at børnene skal have dem med sig eller have dem liggende i institution eller skole. Pipetterne er væsentlig lettere at administrere end flerdosisbeholdere, så for børn, der selv tager øjendråber eller får hjælp af pædagoger/lærere vil

administrationen besværliggøres ved flerdosisbeholdere med øget risiko for, at de ikke anvendes/anvendes korrekt.

Holdbarheden af øjendråber efter anbrud er højst 1 måned. Særligt hvis man har behov for at have øjendråber liggende flere steder (eks. hjemme og i børnehaven), men ikke bruger dem fast, er flerdosisbeholdere en væsentligt dyrere løsning end enkeltdosisbeholdere.

Vi vil derfor anbefale at antihistamin øjendråber i enkeltdosisbeholdere bevarer generelt tilskud.

3) Orale antihistaminer (15-21)

Mange børn og unge i alderen 6-18 år har svært ved at sluge tabletter. Det kan være begrundet i kognitive, fysiske eller psykiske udfordringer, men der er også i øvrigt normalt fungerende børn, der har svært ved at sluge piller, men for hvem det ikke er svært at indtage antihistamin som mixtur. For at behandle børn bedst muligt, er det vigtigt at barnets læge kan ordinere den formulering, der passer bedst til det enkelte barn.

Vi vil derfor anbefale at antihistamin som mixtur bevarer generelt tilskud uanset alder.

Der er anført, at *"visse antihistaminer kan være afhængighedsskabende og indgå i et misbrug",* hvilket lægen skal *"være opmærksom på"* og *"patienten skal informeres herom"*.

Referencen er Retsinformations "vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler" (Vejl nr 9523 af 19/06/2019), hvori der står at *"Erfaringer viser, at visse obstiperende midler, antiparkinsonmidler, antihistaminer . . . kan være afhængighedsskabende og indgå i et misbrug."*

Såfremt man vælger at bibeholde aktuelle formulering, bør det uddybes, hvilke erfaringer og hvilke antihistaminer, det drejer sig om. Det synes kun at være et potentielt problem for 1. generations antihistaminer, der har en sederende effekt, hvilket i så fald bør præciseres.

4) Allergen immunterapi (22-30)

Medicintilskudsnævnet har i beslutningsgrundlaget medtaget "Sundhedsstyrelsens NKR for behandling af høfeber 2015", som er anført opdateret senest i 2018. Vedr. allergen specifik immunterapi var der i den oprindelige litteratursøgning kun medtaget studier om produkter, som på det tidspunkt var markedsført i Danmark. Sundhedsstyrelsen havde imidlertid på baggrund af tilbagemeldinger fra faglige selskaber, samt en overordnet litteratursøgning, besluttet ikke at opdatere retningslinjen i 2018, men anført at der som udgangspunkt vil tages stilling til behov for opdatering hvert tredje år. Der er således desværre ikke lavet nogen ny litteratursøgning og reel opdatering af denne retningslinje i 2018, og den er således ikke længere relevant.

Vedrørende: Sublinguale lægemidler med indhold af allergenekstraktet græspollen (23 og 24):

Medicintilskudsrådet har vurderet, at effekten af de sublinguale allergene immunterapier mod græspollenallergi Aitgrys og Grazax kan ligestilles og har ud fra en økonomisk betragtning valgt at kun Aitgrys fremover skal have generelt klausuleret tilskud, mens Grazax kun bevarer generelt klausuleret tilskud for patienter, der allerede er i behandling hermed.

Vi er uenige i, at der er tilstrækkelig evidens for at de to præparater kan ligestilles.

Vedr. beslutning om generelt klausuleret tilskud til Aitgrys fremgår af brev fra

Lægemiddelstyrelsen 21.08.2025 at: "*Lægemiddelstyrelsen konkluderer vedr. indirekte*

sammenligning mellem AITGRYS og Grazax: En indirekte sammenligningsanalyse med Buchers metode baseret på effektresultater fra placebokontrollerede kliniske studier omhandlende Aitgrys (antal = 5) og Grazax (antal = 8) viste, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem Aitgrys og Grazax, der tyder på forskelle i *symptom score* og RMS under behandling og i det 4. år."

Denne konklusion synes dog kun baseret på 1 børnestudie og 2 voksenstudier (i alt 5 publikationer) vedr. Aitgrys, hvoraf det ifølge produktresuméet og publicerede studier fremgår, at der ikke foreligger data vedrørende Aitgrys -behandling af børn i mere end én græspollensæson, og der er hverken dokumenteret langtidseffekt eller forebyggende effekt med hensyn til udvikling af astma.

De nævnte studier af Aitgrys omfatter:

- *Børnestudier (5 til 17 år)*: Der foreligger ét randomiseret studie (VO52.06) som har påvist effekt af behandling med Aitgrys ca. 4 måneder før begyndelsen på pollensæsonen og indtil pollensæsonen var slut på symptomscore og behov for symptomatisk behandling i løbet af én pollensæson.
- *Voksenstudier (18 til 50 år)*: I ét randomiseret studie (VO34.04) er påvist effekt på symptomscore og behov for symptomatisk behandling af behandling før og i løbet af én pollensæson. I et andet randomiseret studie (O53.06) med behandling 4 mdr før og indtil pollensæsonen var slut i 3 år, med opfølgning i 2 år efter endt behandling fandtes effekt på alle effekt parametre efter 4 år og på nogle effekt parametre efter 5 år.

Produkterne Aitgrys og Grazax er dermed ikke sammenlignelige vedr. effekt, idet der således ikke er påvist sygdomsmodificerende effekt af Aitgrys i modsætning til Grazax, hvilket også er anerkendt af Lægemiddelstyrelsen. Grazax har vist at forebygge udvikling af astmasymptomer hos børn med allergisk rhinitis. Den økonomiske effekt af denne sygdomsmodificerende effekt synes ikke medtaget i den foretagne omkostningsanalyse.

Ifølge internationale vurderinger i Systematiske Reviews og Guidelines er der kun påvist en sygdomsmodificerende effekt, både ift. langtidseffekt og ift. nedsættelse af risikoen for udvikling af astma hos børn med allergisk rhinokonjunktivitis og pollenallergi (især græspollen) efter mindst 3 års *kontinuerlig* allergen immunterapi (Kristiansen M, Pediatric Allergy Clin Immunol 2017; Halken S, Pediatric Allergy Clin Immunol 2017, Gradman J J Allergy Clin Immunol Pract 2021, Gradman J Curr Opin Allergy Clin Immunol 2025, Arshad H, JACI Pract 2024). Vi synes derfor ikke man kan tillade sig at antage, at 3 års intermitterende behandling med Aitgrys før og under græspollensæsonen vil have samme sygdomsmodificerende effekt som 3 års kontinuerlig allergen immunterapi.

Vi vil derfor anbefale at både Aitgrys og Grazax bevarer generelt klausuleret tilskud

Vedrørende: Sublinguale og subcutanelægemedler med indhold af allergenekstraktet græspollen, træpollen og husstøvmider (23-30):

Vi forstår ikke hvorfor 'allergensanering' er indført som betingelse for klausuleret tilskud for allergenekstrakter indeholdende pollen, eftersom det jo ikke er muligt at foretage allergensanering når det drejer sig om pollen.

Desuden bør ordet "compliance" erstattes af adhærens.

Vedrørende: Subkutane lægemidler med indhold af allergenekstrakterne hund og kat (31)

Medicintilskudsnævnet vurderer, at allergen immunterapi mod allergi over for hund og kat ikke er et rationelt behandlingsvalg, da evidensen for effekt er begrænset, og da det her er lettere at undgå de allergener, der udløser symptomer.

Det er korrekt, at der er begrænset evidens, men der dog nogen evidens for effekt af især subkutan immunterapi med katteallergen hos patienter med allergisk rhinoconjunktivit og/eller astma (Dhami S; Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018). Nogle patienter med allergi over for dyrehår har meget svære symptomer ved udsættelse for selv små mængder allergen, som kan optræde ved indirekte eksposition. Forudsætningen, at det er lettere at undgå dyrehårsallergener, er kun korrekt vedr. direkte eksposition, men mange undersøgelser har vist, at dyrehårsallergener er meget små og luftbårne, hvorfor især katte-allergener er påvist i miljøer uden direkte kontakt med dyr, fordi de kan medbringes fra bl.a. beklædning og hår. Der er således påvist dyrehårsallergener i støv fra hjem, i busser og skoler og der kan påvises dyrehårsallergener i møbler og tæpper i adskillige år efter fjernelse af det pågældende pelsdyr fra hjemmet. Der vil således være patienter med svær allergi over for hund eller kat, som har betydelige symptomer, selv om de ikke selv har det pågældende dyr i hjemmet, hvor det kan være relevant at behandle med allergenspecifik immunterapi.

Vi vil derfor anbefale at subcutane lægemidler med allergenekstrakt fra hund og kat bevarer bevarer generelt klausuleret tilskud

Høringssvaret fremsendes på vegne af Det Regionale Udvalg for Pædiatrisk Allergologi og Pulmonologi i Region Syddanmark, bestående af speciallægerne fra de allergologiske teams på Regionens fire børneafdelinger:

Signe Vahlkvist, Thomas Houmann Petersen, Kathrine Havelund. Børn og Ungeafdeling Sygehus Lillebælt.

Louise Jürgensen, Lone Agertoft. Børn og Ungeafdelingen, Sygehus Sønderjylland.

Giedre Bøttcher, Anders Budtz. Børn og Ungeafdelingen, Sydvestjysk Sygehus.

Susanne Halken, Elisabeth Christiansen, Annett Helleskov Rasmussen, Josefine Gradman.

H. C. Andersens Børne og Ungehospital, Odense Universitetshospital

Med venlig hilsen

A handwritten signature in cursive script, reading "Josefine Gradman".

Josefine Gradman

Overlæge, PhD, klinisk lektor

H.C. Andersens Børne- og Ungehospital, OUH



Medicintilskudsnævnet

Mail: medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

20-11-2025

Høring til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi

Lægemeddelstyrelsen har den 28. august 2025 udsendt høring over Medicintilskudsnævnets 1. indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi. På den baggrund har Medicintilskudsnævnet indledt en partshøring af virksomheder, som er berørt af ændringerne i nævnets forslag, samtidig med de relevante videnskabelige selskaber og patientforeninger samt Danmarks Apotekerforening, Lægeforeningen, PLO og Medicinrådet. Lif har relevante synspunkter i forhold til Medicintilskudsnævnets 1. høringsversion og afgiver derfor ligeledes høringssvar.

Medicintilskudsnævnet anbefaler overordnet set, at den symptomatiske behandling af allergi fortsat skal være førstevalg, og at allergen immunterapi kun bør overvejes til patienter, der stadig har mange symptomer, selvom de allerede får den bedst mulige symptomatiske behandling. Medicintilskudsnævnet anbefaler dog, at immunterapi fortsat kan være førstevalg for patienter med allergi over for bi- og hvepsestik.

Lif har bemærket, at Medicintilskudsnævnets indstilling på Lægemeddelstyrelsens hjemmeside, hvor Lægemeddelstyrelsen orienterer om høringen over Medicintilskudsnævnets forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod allergi, er opdateret den 30. september 2025. Lif kan også forstå, at høringsskrivelsen fra Medicintilskudsnævnet om deres indstilling også er opdateret på trods af, at skrivelsen fortsat er dateret 27. august. Lif finder, at fremgangsmåden svækker tilliden til og gennemsigtigheden i høringsprocessen. Lif opfordrer Lægemeddelstyrelsen til at orientere de implicerede parter om eventuelle opdateringer af igangværende høringer, når de foretages.

Anvendelse af klinisk dokumentation

Lif finder grundlæggende, at Medicintilskudsnævnet bør basere deres indstillinger på et stærkt fagligt fundament. Der bør primært inddrages kliniske studier med tidssvarende patientpopulationer, og RWE bør ligeledes kunne inddrages.

Lif konstaterer imidlertid, at den kliniske indstilling til én af de omhandlede lægemiddelgrupper er foretaget på baggrund af en ikke-publiceret og ikke-peer-reviewed metaanalyse, jf. Medicintilskudsnævnets henvisning til en tilskudsansøgning fra en Lægemeddelvirksomhed (note 1 (henvisning 12) side 37). Medicintilskudsnævnet bør anvende relevant offentliggjort dokumentation i størst muligt omfang, og er det ikke muligt, kan meta-analyser evt. anvendes under forudsætning af, at der findes sammenlignelige data, hvad angår kliniske endepunkter og patientpopulationer. Imidlertid bør anvendelsen af ikke-publiceret og ikke-offentliggjort dokumentation følges af en offentliggørelse af det anvendte materiale, så implicerede virksomheder kan forholde sig til den kliniske sammenligning. Det vil øge transparensen og forståelsen af Medicintilskudsnævnets indstilling.

Lif noterer sig, at Medicintilskudsnævnet ikke har medtaget langtidseffekter af indikation og sygdomsmodifikation i deres overvejelser, samt at Medicintilskudsnævnet har overset veldokumenterede effekter hos børn. Lif opfordrer til, at langtidseffekter medtages i omkostningsberegningerne, jf. nedenfor, og at der samtidig faktisk tages hensyn til effekter hos børn, når der er klinisk evidens herfor.

Lægerne bør have adgang til et bredt udvalg af lægemidler med tilskud til patienterne

Når den enkelte læge har flere behandlingsalternativer, øger det chancen for, at flere patienter kan behandles med bedst mulig effekt og få et normalt liv med aktiv deltagelse på arbejdsmarkedet på trods af påvirkning fra sygdom. Al erfaring viser, at lægemidler, der ikke er omfattet af den generelle ordning om tilskud/klausuleret tilskud, kun anvendes i begrænset omfang. Et bredt udbud af lægemidler, der oppebærer tilskud til patienterne, vil også kunne sikre, at flest muligt kan behandles effektivt til glæde for den enkelte og i sidste ende samfundet.

Lif finder det derfor bekymrende, at Medicintilskudsnævnet i det første udkast til indstilling til revurdering lægger op til at fjerne tilskuddet til en meget lang række lægemidler og alene fastholde tilskud til ganske få lægemidler inden for hver lægemiddelgruppe. Lif ønsker at henlede opmærksomheden på, at Medicintilskudsnævnets forslag netop herved vil forringe muligheden for, at lægerne kan tilbyde den enkelte patient individualiseret lægemiddelbehandling.

Det er samtidig også klart, at fjernes tilskuddet på mange lægemidler mod allergi, hvorved der alene gives tilskud til ganske få udvalgte allergilægemidler, vil danske patienter i situationer med forsyningsudfordringer stå svagt, og patienter vil kunne komme i en situation, hvor der ikke vil være et muligt behandlingsalternativ med et tilskudsberettiget lægemiddel.

Lif opfordrer til, at Lægemiddelstyrelsen i sin endelige afgørelse tager et kritisk blik på antallet af tilskudsberettigede lægemidler til behandlingen med allergimedisin både i forhold til hensyn til heterogeniteten blandt patienterne og i forhold til forsyningssikkerheden.

Omkostningsanalyser

Medicintilskudsnævnet har udarbejdet en række omkostningsanalyser for de allergene immunterapier. Lif opfordrer til, at Medicintilskudsnævnet sørger for, at prisoplysningerne er opdaterede (og gennemføres på AIP-niveau), at Finansministeriets vejledning til diskontering benyttes, samt at alle afledte og dynamiske effekter, der er oplagte, og som eksempelvis indgår i lægemidlernes produktresuméer, inkluderes mv. Eksempelvis bør der tages hensyn til, at antallet af lægebesøg og opfølgende kontroller kan være forskelligt fra lægemiddel til lægemiddel, samt at lægebesøgene kan tænkes at skulle gennemføres på bestemte tidspunkter på året, hvilket kan resultere i u hensigtsmæssige spidsbelastningstidspunkter hos de praktiserende læger.

Alle erfaringer viser, at medicinskift er forbundet med et øget behandlingsfrafald, som alene vil føre til en generel forringelse af behandlingsindsatsen over for patienterne. Medicintilskudsnævnet bør derfor både medregne kort- og langsigtede effekter af compliance og behandlingsfrafald for patienterne samt omkostninger forbundet med et øget antal kontakter til lægen i et i forvejen presset sundhedsvæsen i deres omkostningsanalyser.

Forsøgsordningen for fortrolige priser i primærsektoren

Virksomhederne indbydes til at forhandle om fortrolige priser på lægemidler, der står til at miste tilskud allerede ved Medicintilskudsnævnets første udkast til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi.

Medicintilskudsnævnet bør i høringsprocessen til første udkast til revurdering tage hensyn til, at alle parter får mulighed for at kommentere og evt. berige nævnets indstillinger til justeringer af tilskudsstatus, inden der tages endelig stilling til at ændre tilskudsstatus på et givent lægemiddel. Med den nuværende praksis kender virksomhederne ikke det endelige grundlag for forhandling om fortrolige priser, og derfor bør praksis ændres.

Lif finder, at processen med forhandling om fortrolige priser bør udskydes, til efter Medicintilskudsnævnet har taget endelig stilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidlerne. En sådan ændring er mulig inden for den ændring af Sundhedsloven, der har muliggjort forsøgsordningen. Lif er dog opmærksom på, at det vil kræve en ændring af den nuværende vejledning om periodisk revurdering af lægemidlers tilskudsstatus og en ekstra proces i Lægemiddelstyrelsen i forhold til at vurdere tilskudsstatus på baggrund af en fortrolig pris, men det vil sikre virksomhederne et transparent og fair forhandlingsgrundlag. Lægemiddelstyrelsen kan eventuelt sikre en hurtig og effektiv afklaring ved at lade indledende drøftelser mellem virksomheder og Amgros opstarte sideløbende med høringen, så en hurtigere aftale kan indgås, når et endeligt forhandlingsgrundlag foreligger.

Lif stiller sig naturligvis til rådighed for en uddybning af ovenstående synspunkter.

Med venlig hilsen

Henrik Vestergaard
Fungerende koncernchef

Pernille Langgaard-Lauridsen
Chefkonsulent

Høringssvar vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi
Medicintilskudsnævnets høringsudkast, November 2025

Til:

Lægemiddelstyrelsen – Medicintilskudsnævnet

Att.: Høringsenheden

Axel Heides Gade 1, 2300 København S

Fra:

Thomas Clausen, Søren Brynald & Jakob Houmann-Hammer, praktiserende læger

Hermed høringssvar vedr. tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi.

Grundlæggende ser vi følgende problemer i forbindelse med den foreslåede omlægning:

1. Fjernelse af klausuleret tilskud til GRAZAX

Vi finder det problematisk, at tilskuddet til GRAZAX foreslås fjernet for nye patienter. I almen praksis ser vi en gruppe patienter, hvor netop den dokumenterede sygdomsmodificerende effekt af GRAZAX har afgørende betydning for både valg af behandling og patienternes motivation til at gennemføre et flerårigt behandlingsforløb. GRAZAX reducerer risikoen for udvikling af astma og giver flere symptomfrie år efter endt behandling. Denne langsigtede effekt bør efter vores vurdering vægtes højere end en kortsigtet prisforskel.

Et bortfald af tilskuddet vil medføre lavere behandlingsadhærens, færre sygdomsmodificerende forløb og øget behov for symptomatisk medicin og lægebesøg på sigt. Samlet set vil dette risikere at forringe patienternes sygdomskontrol og øge den sundhedsøkonomiske belastning i både primær- og sekundærsektoren.

2. Ændringer i tilskud til lokal behandling i næseslimhinden (nasale steroider)

Ændringer i tilskudsstatus for disse midler vurderes at få negativ indvirkning på arbejdsbyrden i almen praksis.

En stor patientgruppe med stabil behandling vil skulle genvurderes og omlægges alene på baggrund af tilskudsændringer – ikke af kliniske grunde. Dette ved vi DSAM også har påpeget i deres høringssvar.

Dette vil kræve gentagne medicingennemgange, receptændringer, patientkommunikation og ekstra konsultationer til opfølgning.

Ændringen vil derfor medføre en unødvendig administrativ belastning og øget risiko for fejl og behandlingsafbrydelser.

Afsluttende bemærkning

Vi anbefaler, at Medicintilskudsnævnet revurderer beslutningen om at fjerne tilskuddet til GRAZAX og udskyder ændringer i tilskud til næsesteroider.

Beslutninger om tilskud bør baseres på en samlet vurdering af lægemidlets dokumenterede effekt, behandlingsmæssige værdi og pris samt på de praktiske og kliniske konsekvenser for de læger og patienter, der skal implementere ændringerne.

Venlig hilsen

Thomas Clausen, Søren Brynald og Jakob Houmann-Hammer praktiserende læger, speciallæger i almen medicin
(Randers, Køge og Haslev)

Bemærkning:

Vi er alle interesserede i allergibehandling, og gør for god ordens skyld opmærksomme på, at vi er tilknyttet Adv. Board i ALK

Sagsnr.:
202304265

Høringssvar

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi

På vegne af:

- Danske Lungelægers Organisation (DLO)
- Dansk Selskab for Allergologi (DSA)
- Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS)
- Foreningen for Praktiserende ØNH-læger (DØNHO)
- Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS)
- Danske Børnelægers Organisation (DBS)
- Dansk Selskab for Pædiatrisk Allergologi og Pulmonologi (DSPAP)

fremsendes hermed et høringssvar vedrørende *Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af allergi*.

Det frem går af sagsakterne og Medicinerrådets hjemmeside, at forslaget er fremkommet uden involvering af eksperter indenfor allergi, idet det ikke ser ud som, om at der er nedsat et fagligt udvalg. Desuden har der ikke været patientinddragelse, som man kunne forvente, da man fratager visse patienter en behandling.

Kommentarer til specifikke punkter

Allergen immunterapi

Ad 23, 24 - Sublinguale tabletter med allergenekstrakt fra græspollen

"Vi vurderer, at effekten af de sublinguale allergene immunterapier mod græspollenallergi Aitgrys og Grazax kan ligestilles."

Kommentar:

Fjernelse af tilskud til Grazax for de patienter der ikke allerede er i gang er en forringelse af behandling af patienter med græsallergi, fordi man mister den sygdomsmodificerende effekt og en langtidseffekt, og derfor kan det samlede regnestykke ende med at være negativt økonomisk. Man anerkender i høringsversionen at kun Grazax er sygdomsmodificerende, men sidestiller alligevel Aitgrys og Grazax.

Rationalet for allergen immunterapi er ud over den umiddelbare korttidsvirkende symptomdæmpende effekt også at ændre sygehistorien. Grazax er for børn vist at reducere udviklingen af astmasymptomer (GAP-studiet)(1) og har på primære endepunkter vist effekt 2 år efter ophørt behandling hos børn (1) såvel som hos voksne (2), hvilket er kravet til langtidseffekt. Aitgrys har vist korttidseffekt samt effekt på primært endepunkt 1 år efter endt behandling, men fejlede 2 år efter. Kun en ikke predefineret posthoc analyse viste effekt. Der ikke lavet studier på, om Aitgrys har en sygdomsmodificerende effekt hos børn. EACCI skriver, at man skal bruge kontinuerlig behandling for langtidseffekt, hvorimod sæsonbehandling af pollenallergi også kan bruges til korttidseffekt (3).

Aitgrys er billigere, fordi der tages færre tabletter, men man kan ikke ligestille den sygdomsmodificerende effekt mellem sæson og kontinuerlig behandling, hvilket anerkendes i høringsversionen.

Derfor bør der være generelt klausuleret tilskud til GRAZAX. SLIT-græs studie har vist, at 2 års AIT ikke er nok til langtidseffekt, så nye principper skal underbygges.

Hvis pt skal behandles mod mere end græs med SLIT, vil der være risiko for manglende compliance, idet patienten skal huske 2 behandlingsmetoder. En kontinuerlig behandling med f.eks. Itulazax, og en periodebehandling med Aitgys. Her vil Kombinationen af Itulazax og Grazax som kontinuerlig behandling sikre en bedre compliance.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Patienter med dokumenteret græspollenallergi samt moderat til svær allergisk rhinitis eller konjunktivitis, som ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol ved allergensanering og symptomatisk behandling i minimum én sæson, eller hvor behandlingen medfører uacceptable bivirkninger. Der er samtidig ønske om langtidseffekt samt hos børn ønske om sygdomsmodificerende effekt.

Ad 31 - Allergen immunterapi med indhold af allergenekstrakt fra hund og kat

"Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Dansk Selskab for Allergologi angiver, at evidensen for effekt af allergen immunterapi med indhold af allergenekstrakt fra hund og kat er henholdsvis lav og moderat (2). Vi lægger endvidere vægt på, at det i høj grad er muligt at undgå allergener fra hunde og katte.

Vi finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, disse injektionsvæsker opfylder kriterierne for generelt tilskud."

Kommentar:

Vi anerkender, at evidensen for effekt af SCIT mod hund og kat ikke er så høj, men der er både placebokontrollerede studier og observationsstudier, som viser effekt. En oversigtsartikel fra 2017 (5) opsummerer fint de eksisterende studier.

Et nyere pilotstudie (2025) har i en mindre gruppe patienter dokumenteret forbedring i rhinitis-symptomer, livskvalitet (målt via ESPRINT-15 og RQLQ) og nedsat brug af antihistaminer og β_2 -agonister efter 1 år med SCIT. Der var få lokale bivirkninger og ingen systemiske reaktioner (6).

"Vi finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, disse injektionsvæsker opfylder kriterierne for generelt tilskud."

Der er en række personer, som ikke kan undgå eksponering for hund og kat. Eksempelvis dyrlæger og veterinærsygeplejersker, synshandicappede med førerhund, hundeførere indenfor politiet, psykisk udfordrede personer som har brug for en servicehund. Desuden sundhedspersonale, som besøger borgere i eget hjem, hvor der er kæledyr.

Derudover er der stor indirekte eksposition, fordi kæledyrsholdet i Danmark er meget stort. Hunde – og katteallergener kan sidde i tøj og påvirke allergikere, som arbejder sammen på storrumskontorer, klasselokaler og mange andre steder.

EAACI (Europa, 2018/2020): AIT anbefales ved allergisk rhinokonjunktivitis, med produkt-specifik vurdering og typisk ≥ 3 års behandling for varig effekt. For mindre udbredte aeroallergener som dyreskæl er høj-kvalitetsvidensen meget begrænset, hvorfor **brug bør beholdes nøje udvalgte patienter.**

I Danmark blev der i 2024 behandlet 535 med SCIT mod kæledyr, og det viser, at behandlingen kun tilbydes udvalgte patienter, og ikke til patienter, som har et ønske om kat/hund i hjemmet.

Det kunne således være relevant med følgende klausuleret tilskud: *Denne behandling kan alene varetages i allergicentre og af speciallæger i lungemedicin, øre-næse-hals eller pædiatri med erfaring i SCIT-behandling.*

Symptomatisk behandling af allergi.

Det skal være muligt at vælge forskellige lægemidler og applikationsdevices til den enkelte patient, da der kan være bivirkninger eller manglende effekt ved standardbehandlingen, endvidere skal patienten acceptere behandlingen.

Ad 1, 2, 3, 4, 5 og 6 - Næsemidler med indhold af beclometason, budesonid, fluticasonfuroat, fluticasonpropionat, mometason, triamcinolon, azelastin, levocabastin, kombinationer med azelastin + fluticasonpropionat og olopatadin + mometason samt ipratropium

"Ipratropium næsespray ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud."

Kommentar:

Vasomotorisk rhinitis med rhinoré er en hyppig og generende tilstand særligt hos ældre. Ipratropium er eneste reelle behandlingsmulighed.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Patienter med kolinerg vasomotorisk rhinitis

"Fluticasonfuroat ændrer i høringsversionen tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud."

Avamys næsespray har en kortere studs end andre næsespray, hvilket kan være yderst hensigtsmæssigt bl.a. til brug ved børn, og bør kunne vælges fra start så børnene ikke bliver afskrækkede for brug af nasalsteroid ved oplevelse af brug af stor studs fra start. Dvs det ikke alene er indholdsstoffet, men også dispenseringsformen, der er af betydning.

Nogle patienter oplever udtørring og næseblod ved mometason, hvorfor det er vigtigt at have et alternativ til disse patienter.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Avamys næsespray kan vælges som førstevalg til børn pga den korte studs; såfremt Mometason næsespray har givet uacceptabel udtørring eller næseblod trods rette instruktion kan Avamys forsøges som alternativ

Triamcinolon næsespray er eneste nasalsteroid til børn på 2 år.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Triamcinolon nasalsteroid er indiceret hos børn på 2 år når lægen vurderer der er behov for nasalsteroid.

Ad 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 og 14 - Øjenmidler med indhold af azelastin, emedastin, ketotifen, levocabastin, olopatadin, natriumcromoglicat og antazolin + naphazolin

Kommentar:

Natrium cromoglicat øjendråber udtørre ikke øjne som øvrige øjendråber med foreslået generelt eller generelt klausuleret tilskud; øjentørhed er et stort problem for en del patienter. De er også gode at supplere med, hvis standard dosis øjendråber og øvrig

allergibehandling ikke er nok; det er ikke hensigtsmæssigt at gå op i dosis af øvrige øjendråber pga den udtørrende effekt.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Indiceret ved allergisk conjunctivit, hvor øjendråber med generelt eller generelt klausuleret tilskud ikke har tilstrækkelig effekt og Natrium cromoglyat øjendråber ordineres som supplement, eller hvor øjendråber med generelt eller generelt klausuleret tilskud giver uacceptable tørre øjne

Zaditen i enkeltdosisbeholder vælges dels for at undgå konserveringsmidler (her angives i høringsversionen at der kan bruges Ketazed i flergangsbeholder der er ukonserverede med generelt klausuleret tilskud; hvormed der gives en mulighed for præparat uden konserveringsmidler), men også, når der relativt sjældent, men over en lang sæson skal bruges effektive øjendråber. Vælges øjendråber i flaske i disse tilfælde skal meget smides ud (eller bruges for længe, med risiko for øjeninfektioner). Man kan derfor ikke tvangsfrit omregne til dagspris uden at tage hensyn til spild.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Indiceret ved allergisk conjunctivit, hvor der ønskes ukonserverede øjendråber, og hvor brugen heraf er mere begrænset, så den samlede pris er lavere end ved brug af ketotifen (Ketazed) i flaske

Ad 15, 16, 17, 18, 19, 20 og 21 - Orale antihistaminer med indhold af acrivastin, bilastin, cetirizin, desloratadin, ebastin, fexofenadin, levocetirizin, loratadin, rupatadin, clemastin, diphenhydramin, meclozin og promethazin

Bilastin er ofte mindre sløvende end andre antihistaminer. I medicin.dk fremgår ” Selv om bilastin er et non-sederende antihistamin, ses dødsighed, men med individuel variation og i mindre grad end ved cetirizin og de sederende antihistaminer.”

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Indiceret ved allergisk sygdom, hvor antihistaminer med generelt eller generelt klausuleret tilskud har haft sløvende effekt

Bilastin og loratadin.

Disse præparater indeholder ikke macrogoler, som nogle patienter kan være allergisk for, og derfor er det vigtigt at have mulighed for at tilbyde disse antihistaminer til udvalgte patienter.

Forslag til generelt klausuleret tilskud:

Indiceret ved allergisk sygdom, hvor patienter er allergisk overfor macrogoler

Referencer

- 1) Valovirta. J Allergy Clin Immunol. 2018 Feb;141(2):529-538.e13. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP).
- 2) Durham. J Allergy Clin Immunol. 2012 Mar;129(3):717-725.e5. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial.
- 3) EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis Allergy. 2018;73:765–798 (Box 5)
- 4) Scadding. JAMA 2017 Feb 14;317(6):615-625. Effect of 2 Years of Treatment With Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis"
- 5) Tuomas Virtanen. Immunotherapy for pet allergies, Hum Vaccin Immunother. 2017 Dec 21;14(4):807–814.
- 6) Jimenez-Blanco M. A., Gonzalez-Mendiola M. R., Boteanu C., Dionicio-Elera J., Sanchez-Millan M. L., Ruiz-Garcia M., Laguna J. J. Frontiers in Allergy. 2025; 6:1642315.
- 7) EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018;73:765–798.

November 11th, 2025
Ref. No.2023042653

Attention: The Danish Medicines Agency

Reply to the proposal for the reassessment of the reimbursement status for allergy medicines dated August 27th, 2025

On behalf of Stallergenes Greer Danmark ApS ("Stallergenes Greer"), established in Copenhagen, I am responding to the proposal regarding the reassessment of reimbursement status for allergy medicines, particularly for Allergen Immunotherapy (AIT) products.

Our reply is articulated around six pillars, as detailed below:

- 1) AIT differs fundamentally from symptomatic drugs as it addresses the root cause of allergies.
- 2) Seasonal allergies can benefit from periodic treatment options, such as AITGRYS for Grass pollen allergic patients.
- 3) Practical recommendations could help prescribers better understand DKMA's decisions and guidance.
- 4) The summary of approved indications is missing information from AITGRYS and AITMYTE respective SPCs.
- 5) AITGRYS offers savings of up to 41% per treated patient.
- 6) AITGRYS supply continuity is ensured under all circumstances.

NB: The pagination mentioned in our reply is based on DKMA's reimbursement reassessment draft proposal available online at the time of the review ([link](#)).

1) AIT differs fundamentally from symptomatic drugs as it addresses the root cause of allergies:

Stallergenes Greer is a global leader in AIT with over a century of expertise, combining over 120 years of allergy expertise from Greer (United States) and Stallergenes (France). As a fully integrated global biopharmaceutical company, we are fully dedicated to the diagnosis and treatment of allergies, with our products available for patients in over 40 countries.

The concept of AIT fundamentally differs from all other treatment classes in the DKMA's reassessment. AIT is the only treatment capable of addressing both symptoms of allergic disease and its underlying cause by inducing allergen-specific immune tolerance¹. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) guidelines recommend that to achieve carry-over benefit, AIT should be taken for at least 3 years².

By treating the root cause of allergies, AIT provides sustained benefits that extend far beyond symptom relief and reduction of symptomatic drug usage. Our extensive real-world evidence, including the landmark EfficAPSI study published in The Lancet Regional Health Europe, demonstrates that AIT treatment is associated with a one-third reduction in the risk of new asthma events³. This confirms AIT's critical role in preventing the "Atopic March" - the progression from allergic rhinitis to allergic asthma - a progression that symptomatic drugs alone cannot prevent⁴.

Based on the above, we suggest amending p.13 of DKMA's draft proposal according to the table in Appendix A.

2) Seasonal allergies can benefit from periodic treatment options, such as AITGRYS for Grass pollen allergic patients:

Stallergenes Greer's company position is that respiratory allergies caused by a seasonal allergen can – and should – be treated with a periodic treatment regimen (more specifically a pre- and co-seasonal one) instead of a year-round protocol.

It has been demonstrated that pre- and co-seasonal treatment regimens have economic and compliance benefits relative to perennial regimens⁵. This setup enables patients suffering from those allergies to be treatment-free during several months per year (low season) and encourages their adherence over the 3-year treatment course, which is critical to obtain a sustained effect of AIT after treatment completion.

To date in Denmark, grass allergic patients treated with AITGRYS can benefit from such periodic treatment regimen with an estimated pause of 5 months per year, representing an AIT treatment-free period of 15 months over 3 years^{5,6}. Compared to the year-round alternative product, patients treated with AITGRYS can obtain a sustained effect with up to 42,5% fewer treatment days (630 days of treatment over 3 years with AITGRYS, vs. 1095 days for the year-round alternative)^{7,8}.

Based on the above, we suggest amending p.31 of DKMA's draft proposal according to the table in Appendix A.

3) Practical recommendations could help prescribers better understand DKMA's decisions and guidance:

We have noted some wording adjustments that could help prescribers understand the rationale that is guiding DKMA in their reimbursement decisions and in their practical guidance.

One aspect relates to the best window of time to initiate AIT treatment for seasonal allergies. It is currently stated in DKMA's proposal draft that it should start "at least 4 months before the pollen season" (section "Anbefalet anvendelse - Sublingual allergen immunterapi", p.31), which is a wording leading to some deviations or at least questions in the daily practice of prescribers in Denmark.

Randomized controlled trials exploring the efficacy of sublingual AIT tablets for grass pollen allergies have been conducted with protocols starting around 4 months before the pollen season – never more ahead of the pollen season than that – and this applies to all Grass tablets currently marketed in Denmark. To date, there is no consistent clinical evidence showing efficacy of such SLIT tablets with a treatment initiated significantly earlier than 4 months prior to the pollen season. AITGRYS SPC already captures this aspect by using the wording "around 4 months before the pollen season"⁷.

We therefore recommend using the AITGRYS SPC wording to encourage patient initiations to take place at the right time of the year, the word "around" leaving enough room to prescribers to adjust the treatment start date depending on both their patients' and their own constraints.

Another aspect relates to the description of the daily dose of AITGRYS. It is currently mentioned that the treatment with AITGRYS starts with a first day at 100 RI (1 tablet of 100 RI), a second day at 200 RI (2 tablets of 100 RI) and then it reaches a daily maintenance dose. This statement is correct, but we

would recommend mentioning that the daily maintenance dose corresponds to 300RI (1 tablet of 300 RI)⁷.

Based on the above, we suggest amending p.31 of DKMA's draft proposal according to the table in Appendix A.

4) The summary of approved indications is missing information from AITGRYS and AITMYTE respective SPCs:

We have noted some wording adjustments that could help improve the practical use of AIT in general and of AITGRYS and AITMYTE in particular.

In the Addendum 23, "Godkendte indikationer - Græspollen" section (p.33), it would be worth noting that AITGRYS is the only SLIT tablet consisting of a mix of 5 different grass pollens^{7,8}, which reflects the natural pollen exposure of the grass species in Denmark, and which enables AITGRYS to cover more patient sensitization profiles than a 1-grass extract⁹⁻¹².

In the Addendum 23, "Godkendte indikationer - Husstøvmider" section (p.33), it is currently missing the fact that AITMYTE is the only product that has a proven post-treatment effect, having demonstrated a significant maintained effect up to 1 year after a 1-year treatment course (study VO57.07 in section 5.1 of AITMYTE SPC)¹³⁻¹⁵.

Based on the above, we suggest amending p.33 of DKMA's draft proposal according to the table in Appendix A.

5) AITGRYS offers savings of up to 41% per treated patient:

In the treatment cost calculation provided by DKMA in the Bilag D (Appendiks 3 – Behandlingsomkostningsudregning, Behandlingsomkostninger forbundet med Aitgrys og med Grazax (græspollen) - 3 år), it is considered that both medicines require the same use of healthcare resources (visits, patient education, etc.), and we agree with DKMA on this point since it is aligned with the respective SPCs and to the observed clinical practice in Denmark.

We use this opportunity to confirm the DKMA's assumption that for patients treated with AITGRYS, there is no mandatory supervision for resuming the treatment after the pause between the 1st and 2nd season nor between the 2nd and the 3rd season, since those pauses are part of the approved regimen of the periodic treatment, and therefore do not represent an unscheduled interruption of the therapy.

However, there are two aspects we would recommend updating in order to better reflect the clinical practice with AITGRYS:

- AITGRYS requires 1 initiation pack per season:

Since AITGRYS is a product with a periodic treatment regimen, patients benefit from a pause of their treatment between the end of a pollen season and around 4 months before the next pollen season. When they resume their treatment, the AITGRYS SPC recommends using an Initiation Pack in order to benefit from the dose escalation already described in the draft proposal (100 RI on Day 1, 200 RI on Day 2 and then daily maintenance dose of 300 RI until the end of the season)⁷.

Even though safety data enable resuming the treatment without this dose escalation, we recommend capturing those initiation packs in the calculation (3x30 days with initiation pack to cover the 3 seasons instead of 1x30).

- The standard treatment duration with AITGRYS is around 7 months per year (5 months of pause):

Clinical evidence has consistently demonstrated AITGRYS efficacy with a treatment duration of approx. 5.5 months of active treatment per year. The long-term study that has assessed AITGRYS' post-treatment effect after 3 years of treatment had been conducted with that same treatment duration per year, with patients therefore benefiting from 6.5 months of pause^{6,7,16}.

This treatment duration of 5.5 months is aligned with real-world evidence gathered in Germany (BREATH study) where AITGRYS has demonstrated a slower allergic rhinitis progression, less frequent asthma onset, and slower asthma progression in both adults and children with allergic rhinitis versus the control group^{17,18}.

Nevertheless, pollen season duration has slightly extended for Grass over the past decades, leading to mid-to-high levels of Grass pollen observed in Denmark during up to 3.5 months at today both in Eastern and Western Denmark^{19,20}. Considering the AITGRYS pack sizes available on the Danish market and the AITGRYS SPC recommendation to initiate around 4 months prior to the pollen season, patients are actually prescribed with a 1-month initiation pack and two 3-month maintenance packs, for a total of 7 months of treatment per year (i.e. 5 month of pause per year). This treatment duration can be observed in the in-market sales data of AITGRYS for Denmark over the 2024-2025 pollen season. It also makes the patient's education easier, that could benefit to their treatment compliance.

As a conclusion, we recommend considering 7 months of active treatment per year with AITGRYS for the cost calculation, aligned with real-life clinical practice.

Based on the above, we suggest replacing the AITGRYS cost calculation table in Appendix 3 of Bilag D with the table provided in Appendix B of the present letter. This updated table shows that AITGRYS represents savings of 39-41% over a 3-year treatment course versus the year-round alternative product, corresponding to total savings of 13.987 DKK per treated patient. Those savings are significantly higher than the 25% captured in the current draft proposal.

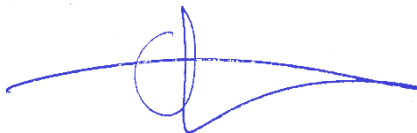
6) AITGRYS supply continuity is ensured under all circumstances:

AITGRYS has been marketed in Denmark since August 2024, even though this product benefits from more than 17 years of experience in Europe¹⁸. In case DKMA acknowledges AITGRYS significant savings versus the year-round alternative product and makes AITGRYS the only sublingual AIT tablet reimbursed for Grass pollen allergies as currently drafted, this would represent an important increase of AITGRYS volumes to be distributed in Denmark, as of the effective date of DKMA's decision.

Nevertheless, our company confirms its ability to supply Danish wholesalers with enough quantities to cover up to 100% of the market needs starting from the publication date of DKMA's final decision. This will ensure a smooth transition and continuous treatment access for Danish healthcare professionals and their patients.

Should you require any further information, please do not hesitate to contact us.

Best regards,



Brice Chouquet
Country Manager Nordics

Appendix A – Change proposal

Appendix B – Adjusted AITGRYS treatment cost table

References:

¹Global Atlas of Allergy, EAACI 2014

²Roberts G, et al., EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73(4): 765-798

³Demoly P, et al. Impact of liquid sublingual immunotherapy on asthma onset and progression in patients with allergic rhinitis: a nationwide population-based study (EfficAPSI study). *The Lancet Regional Health - Europe* 2024;41

⁴Hill D.A, et al. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131-137

⁵Demoly P, et al., The value of pre- and co-seasonal sublingual immunotherapy in pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:18.

⁶Didier A, et al., Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):559-566.

⁷AITGRYS SPC

⁸GRAZAX SPC

⁹Moingeon P, et al. Rationale for a five-grass pollen vaccine. *Clin Exp Allergy Rev*. 2008;8:12–4

¹⁰Moingeon P, et al. Specific immunotherapy for common grass pollen allergies: pertinence of a five grass pollen vaccine. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146(4):338-42

¹¹Batard T, et al. Two grass pollen tablets commercially available for allergy immunotherapy display different IgE epitope repertoires. *Clin Transl Allergy*. 2019 Feb 27;9:13

¹²Chabre H, et al. Molecular variability of group 1 and 5 grass pollen allergens between *Pooideae* species: implications for immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:505–19. Erratum in *Clin Exp Allergy*. 2010 Mar;40(3):517.

¹³AITMYTE SPC

¹⁴ACARIZAX SPC

¹⁵Bergmann K-C, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1608-14.e6.

¹⁶Didier A, et al., Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis, *Clinical & Experimental Allergy*, 2013

¹⁷Devillier P, et al., Grass pollen sublingual immunotherapy tablets provide long-term relief of grass pollen-associated allergic rhinitis and reduce the risk of asthma: findings from a retrospective, real-world database subanalysis. *Expert review of clinical immunology*, 2017;13(12), 1199–1206.

¹⁸Zielen S, et al. Sublingual immunotherapy provides long term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73:165–177

¹⁹Complete pollen calendar for Eastern Denmark, Astma-Allergi Danmark, <https://www.astma-allergi.dk/pollenservices/den-komplette-pollenkalender/#pollenkalender-oest> (consulted on Oct 14th, 2025)

²⁰Complete pollen calendar for Western Denmark, Astma-Allergi Danmark, <https://www.astma-allergi.dk/pollenservices/den-komplette-pollenkalender/#pollenkalender-vest> (consulted on Oct 14th, 2025)

Appendix A – Change proposal

Section	Current draft	Stallergenes Greer proposal
1) AIT differs fundamentally from symptomatic drugs as it addresses the root cause of allergies.		
Page 13, section “Allergen immunterapi”, paragraph 2.	Vi vurderer, at allergen immunterapi for græspollen-, træpollen- og husstøvmideallergi udgør et supplement, som skal anvendes i kombination med, og ikke i stedet for, non-farmakologisk og farmakologisk symptomatisk behandling. Vi vurderer, at allergene immunterapier for græspollen-, træpollen- og husstøvmideallergi kan være et rationelt behandlingsvalg til patienter, der på trods af optimal non-farmakologisk og farmakologisk behandling, fortsat har genererende symptomer.	Vi vurderer, at AIT er den eneste behandling, der er i stand til at behandle både symptomerne på allergisk sygdom og dens underliggende årsag ved at inducere allergenspecifik immuntolerance. Det Europæiske Akademi for Allergi og Klinisk Immunologi (EAACI) anbefaler, at AIT tages i mindst 3 år for at opnå carry-over-fordele. Vi vurderer, at allergene immunterapier for græspollen-, træpollen- og husstøvmideallergi kan være et rationelt behandlingsvalg til patienter, der på trods af optimal non-farmakologisk og farmakologisk behandling, fortsat har genererende symptomer.
2) Seasonal allergies can benefit from periodic treatment options, such as AITGRYS for Grass pollen allergic patients and		
3) Practical recommendations could help prescribers better understand DKMA’s decisions and guidance		
Page 31, section “Anbefalet anvendelse - Sublingual allergen immunterapi”	Generelt anbefales én daglig tablet i en periode på 3 år. For alle pollenallergier gælder det, at behandlingen bør påbegyndes mindst 4 måneder før den forventede start af pollensæsonen. Behandlingsforløbene for Aitgrys og Aitmyte adskiller sig fra de øvrige sublinguale lægemidler, idet de inkluderer en opstarts- og vedligeholdelsesfase. De første to doser gives som opdosering med henholdsvis 100 RI og 200 RI, hvorefter patienten fortsætter med én daglig tablet som ved de øvrige sublinguale lægemidler. Aitgrys adskiller sig desuden ved alene at skulle indtages, indtil pollensæsonen er ovre, hvorefter behandlingen pauseres og genoptages igen 4 måneder før næste pollensæson.	Generelt anbefales én daglig tablet i en periode på 3 år. For alle pollenallergier gælder det, at behandlingen bør påbegyndes omkring 4 måneder før den forventede start af pollensæsonen. Sæsonbestemte allergier såsom pollenallergier bør behandles med et periodisk behandlingsprogram, når det er muligt, mens helårsallergier bør behandles med et behandlingsprogram, der dækker hele året. Behandlingsforløbene for Aitgrys og Aitmyte adskiller sig fra de øvrige sublinguale lægemidler, idet de omfatter en opstarts- og vedligeholdelsesfase. De første to doser gives som opdosering med henholdsvis 100 RI og 200 RI, hvorefter patienten fortsætter med én daglig tablet på 300 RI som ved de øvrige sublinguale lægemidler.

4) The summary of approved indications is missing information from AITGRYS and AITMYTE respective SPCs		
Page 33, Ad 23, section "Godkendte indikationer", Paragraph "Græspollen"	Allergen immunterapi mod græspollenallergi er godkendt til behandling og forebyggelse af græspolleninduceret allergisk rhinitis, med eller uden konjunktivitis hos voksne samt børn over 5 år. Grazax er som det eneste af lægemidlerne godkendt til sygdomsmodificerende behandling. Behandlingen er målrettet personer med klinisk relevante symptomer, bekræftet via en positiv hudprøvetest og/eller specifik IgE-test over for græspollen. ALK (225) Pheleum Pratense er desuden godkendt til behandlingen af allergisk astma.	Allergen immunterapi mod græspollenallergi er godkendt til behandling og forebyggelse af græspolleninduceret allergisk rhinitis, med eller uden konjunktivitis hos voksne samt børn over 5 år. Aitgrys er som det eneste af lægemidlerne godkendt til en blanding af 5 forskellige græsser, der afspejler det miljø, som danske patienter udsættes for, og det eneste sublinguale græs-AIT-lægemiddel, der er godkendt med et periodisk behandlingsregime. Behandlingen er målrettet personer med klinisk relevante symptomer, bekræftet via en positiv hudprøvetest og/eller specifik IgE-test over for græspollen. Behandlingen er målrettet personer med klinisk relevante symptomer, bekræftet via en positiv hudprøvetest og/eller specifik IgE-test over for græspollen. ALK (225) Pheleum Pratense er desuden godkendt til behandlingen af allergisk astma.
Page 33, Ad 23, section "Godkendte indikationer", Paragraph "Husstøvmider"	Allergen immunterapi mod husstøvmideallergi ¹⁰ er godkendt til behandling og forebyggelse af husstøvmideudløst allergisk rhinitis og rhinoconjunctivitis. Foruden voksne er ALK 503 Dermatophagoides Pteronyssinus og Acarizax godkendt til voksne og børn fra 5 år og Aitmyte er godkendt til unge (12-17 år) samt voksne. Behandlingen er rettet mod patienter med klinisk relevante symptomer, der vedvarer trods symptomlindrende medicin, og som har en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudprøvetest og/eller specifik IgE-test). Acarizax er desuden godkendt til allergisk astma.	Allergen immunterapi mod husstøvmideallergi ¹⁰ er godkendt til behandling og forebyggelse af husstøvmideudløst allergisk rhinitis og rhinoconjunctivitis. Foruden voksne er ALK 503 Dermatophagoides Pteronyssinus og Acarizax godkendt til voksne og børn fra 5 år og Aitmyte er godkendt til unge (12-17 år) samt voksne. Behandlingen er rettet mod patienter med klinisk relevante symptomer, der vedvarer trods symptomlindrende medicin, og som har en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudprøvetest og/eller specifik IgE-test). Acarizax er desuden godkendt til allergisk astma. Aitmyte har som det eneste af lægemidlerne påvist effekt 1 år efter ophør af behandling.

Appendix B – Adjusted AITGRYS treatment cost table

Behandlingsomkostninger forbundet med Aitgrys (græspollen) - 3 år						
	Omkostninger	Pris (kr.)		Enheder	i alt (kr.)	
SLIT - 3 år	Pris per daglig dosis en gang dagligt (opdoseringspakning)	27,53	- 27,53	90	2477,70	- 2.477,70
	Pris daglig dosis en gang dagligt	27,93	- 27,93	540	15.082,20	- 15.082,20
	Allergivaccination, 1. gangs indtagelse (konsultationsydelse)	516,47	- 730,59	1	516,47	- 730,59
	Årskontrol ved allergivaccination (konsultationsydelse)	599,48	- 813,1	3	1.798,44	- 2.439,30
	Senere konsultation (konsultationsydelse)	110,64	- 561,15	2	221,28	- 1.122,30
	I alt (ikke diskonteret)				20.096,09	- 21.852,09

This updated table shows that AITGRYS represents savings of 39-41% over a 3-year treatment course versus the year-round alternative product, corresponding to total savings of 13.987 DKK per treated patient. Those savings are significantly higher than the 25% captured in the current draft proposal.