

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2022060424 (LMST)
Sagsnr. 2022063193 (MTN)
Den 5. juli 2022

Medicintilskudsnettets indstilling – Palforzia

Aimmune Therapeutics Ireland Limited har den 1. juni 2022 ansøgt om generelt tilskud til Palforzia.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 20. juni 2022.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Palforzia,
oralt pulver i hård kapsel til åbning og brev, med indhold af jordnøddeprotein, som affedtet pulver af *Arachis hypogaea L., frø* (jordnødde) i styrkerne 0,5 + 1 mg, 1 mg, 1 mg + 10 mg, 20 mg, 20 + 100 mg, 100 mg og 300 mg
(herefter Palforzia)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Godkendt indikation og udlevering

Palforzia er indiceret til behandling af patienter i alderen 4-17 år med en bekræftet diagnose på jordnøddeallergi. Behandling med Palforzia kan fortsættes hos patienter i alderen fra 18 år og opefter. Palforzia bør anvendes i kombination med en jordnøddefri kost.¹

Palforzia er placeret i udleveringsgruppe B og forventes markedsført [REDACTED] a.

Anbefalet dosis og anvendelse¹

Behandlingen administreres i tre fortløbende faser: Den indledende dosisoptræning, opdosering og vedligeholdelse.

Den *indledende dosisoptræning* administreres i rækkefølge på en enkelt dag og starter med 0,5 mg og slutter med 6 mg. *Opdoseringsfasen* består af 11 dosisniveauer med et interval på 2 uger og starter ved en dosis på 3 mg. Alle dosisniveauer ved opdoseringen skal gennemføres, inden *vedligeholdelsesbehandlingen* med en dosis på 300 mg dagligt opstartes.

Tabel 1. Dosis og kapselstyrke- og antal til den indledende dosisoptræning og sammensætning af dosis ved opdosering¹

Dosisoptræning		Opdosering			Vedligeholdelsesdosis
Dosis	Styrke og antal per dosis	Dosis-niveau	Samlet daglig dosis	Styrke og antal per dosis	Samlet daglig dosis
0,5 mg	1 kapsel á 0,5 mg	1	3 mg	3 kapsler á 1 mg	300 mg dagligt
1 mg	1 kapsel á 1 mg	2	6 mg	6 kapsler á 1 mg	
1,5 mg	1 kapsel á 0,5 mg og 1 kapsel á 1 mg	3	12 mg	2 kapsler á 1 mg og 1 kapsel á 10 mg	
3 mg	3 kapsler á 1 mg	4	20 mg	1 kapsel á 20 mg	
6 mg	6 kapsler á 1 mg	5	40 mg	2 kapsler á 20 mg	
		6	80 mg	4 kapsler á 20 mg	
		7	120 mg	1 kapsel á 20 mg og 1 kapsel á 100 mg	
		8	160 mg	3 kapsler á 20 mg og 1 kapsel á 100 mg	
		9	200 mg	2 kapsler á 100 mg	
		10	240 mg	2 kapsler á 20 mg og 2 kapsler á 100 mg	
		11	300 mg	1 brev á 300 mg	

Palforzia kan bidrage til at mindske sværhedsgraden af allergiske reaktioner efter, at man har været i kontakt med jordnødder. Afbrydelser i behandlingen, herunder dosering, der ikke sker dagligt, kan potentielt føre til øget risiko for allergiske reaktioner eller endda anafylaksi.

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen²

Det fremgår af Lægehåndbogen, *Fødevareroverfølsomhed*, at fødevareroverfølsomhed er en abnorm reaktion på indtag af fødevarer. En af de hyppigste allergenkilder er peanut (jordnødder). Behandlingsmålet er at eliminere fødevarer, som forårsager reaktion. Aktuelt er der ingen registreret specifik eller generisk behandling af fødevareroverfølsomhed. Den medicinske behandling anvendes kun lidt i forhold til diæt. Patienter med risiko for anafylaksi skal udstyres med adrenalin autoinjektor. Antihistamin eller glukokortikoider har ikke dokumenteret effekt som akut behandling af anafylaksi, men kan anvendes sekundært efter der er givet adrenalin. H2-antagonister kan anvendes ved mildere symptomer fra øjne, næse, hud og gastrointestinalkanal.

Astma-Allergi Danmark^{3,4}

Det fremgår af Astma-Allergi Danmark, at jordnødder er en bælgfrugt og derfor ikke en nød. Nødder og jordnødder har ikke allergifremkaldende stoffer tilfælles. Ved jordnøddeallergi kan man få voldsomme symptomer, for eksempel svære astmaanfald og allergisk chok. Hyppigheden af allergi overfor jordnødder er 0,6% af befolkningen. Studier har vist, at 20% vokser fra allergien.³ Det fremgår endvidere af Astma-Allergi Danmarks hjemmeside, at der ikke findes medicinsk behandling, der kan helbrede overfølsomhed over for mad. Den eneste behandling er at lade være med at spise den fødevarer, som man ikke kan tåle.⁴

Dansk Pædiatrisk Selskab⁵

Allergiske sygdomme er hyppige i barndommen og Dansk Pædiatrisk Selskab angiver, at 6-8% af børn udvikler fødevarerallergi i løbet af det første leveår og allergi overfor peanut er ofte persistente.

^a Ansøgningsskema fra Aimmune Therapeutics Ireland Limited.

Studier af Palforzia

PALISADE-studiet^{6,7,8}

Et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter, placebokontrolleret fase III studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af Palforzia hos patienter (4-17 år) med peanut-specifik IgE verificeret peanutallergi og/eller en positiv priktest (samlet patientgruppe = 496). Behandlingsvarigheden var 20-40 uger for dosisoptræning og opdosering samt 24 ugers vedligeholdelsesbehandling.

Studiet viste, at signifikant flere 4-17-årige kunne tolerere en fødevarerprovokation med 600 mg peanuprotein, hvis de var behandlet med Palforzia sammenlignet med placebo. Milde allergiske symptomer var accepteret. For maksimale alvorlighedsgrad af bivirkninger ved fødevarerprovokationen sås der færre symptomer hos de patienter, der blev behandlet med Palforzia sammenlignet med placebo.

I et efterfølgende open-label studie (samlet patientgruppe = 358), der undersøgte effekt og sikkerhed af behandlingen udover 1 år, viste studiet, at antallet af patienterne, der tolererede en højere dosis ved fødevarerprovokation, var større efter 24 måneders behandling (80,8%) end for 18 måneders behandling (48,1%).

Studiet viste en vedvarende effekt med faldende bivirkningsrate afhængig af behandlingsvarigheden. Der sås endvidere en forbedring over tid af *"Food Allergy Quality of Life Questionnaire"* (FAQLQ), der undersøger effekt af restriktioner og psykosociale effekter til fødevarerallergi.

ARTEMIS-studiet⁹

Et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter, placebokontrolleret fase III studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af Palforzia hos patienter (4-17 år) med peanut-specifik IgE verificeret peanutallergi og/eller en positiv priktest (samlet patientgruppe = 175). Behandlingsvarigheden var 20-40 uger for dosisoptræning og opdosering samt 12 ugers vedligeholdelsesbehandling.

Studiet viste, at signifikant flere kunne tolerere fødevarerprovokation med en dosis på 1000 mg og 600 mg, hvis de var behandlet med Palforzia sammenlignet med placebo. Milde allergiske symptomer var accepteret. Flere af de patienter, der fik Palforzia fik administreret adrenalin sammenlignet med placebo og ved fødevarerprovokation sås, at færre havde behov for administration af adrenalin, hvis de fik Palforzia sammenlignet med placebo.

Studiet viste, at for fødevarerallergi-relateret livskvalitet, der blev bedømt ved brug af FAQLQ og *"Food Allergy Independent Measure"* (FAIM) hos patienter (8-17-årige) og forældre, sås generelt for FAQLQ en bedring for dem, der fik Palforzia sammenlignet med placebo. For FAIM var resultaterne mere varierende, men generelt sås forbedring for de patienter, der fik Palforzia.

Bivirkninger ved behandling med Palforzia¹

De mest almindelige bivirkninger (af en vilkårlig sværhedsgrad) er abdominalsmerter (49,4 %), irritation i halsen (40,7 %), pruritus (33,7 %), kvalme (33,2 %), opkastning (28,5 %), urticaria (28,5 %), oral pruritus 26,0 %, ubehag i abdomen (22,9 %) og smerter i øvre abdomen (22,8 %).

Forekomsten af bivirkninger var højere under opdoseringen (85,7 %) end under den indledende dosisoptræning (45,1 %) og vedligeholdelsen (57,7 %).

10,5 % af patienterne seponerede studieproduktet på grund af en eller flere bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var abdominalsmerter (3,8 %), opkastning (2,5 %), kvalme (1,9 %) og systemisk allergisk reaktion (1,6 %), herunder anafylaksi. Der blev indberettet svære systemiske allergiske reaktioner (anafylaksi) hos 10 deltagere (1,1 % samlet set), herunder 4 deltagere (0,4 %) under opdoseringen og 6 deltagere (0,8 %) under vedligeholdelsesbehandling med 300 mg/dag.

Pris for Palforzia

Prisen for Palforzia er [redacted] kr. per dag i opdoseringsperioden på 22 uger og [redacted] kr. per dag i vedligeholdelsesbehandling.

Sundhedsøkonomisk analyse

[redacted]

[redacted]

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Palforzia ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer, at prisen for Palforzia ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi.

De nationale anbefalinger for behandling af fødevareoverfølsomhed omfatter ikke Palforzia, hvorfor det ikke fremgår hvilke patienter, der eventuelt bør tilbydes behandlingen.^{2,3,4} Behandlingen for jordnøddeoverfølsomhed består af at undgå indtag af jordnødder.^{2,4} Patienter med risiko for anafylaksi skal have en adrenalin autoinjektor og kan sekundært behandles med antihistamin eller glukokortikoider. H2-antagonister kan anvendes ved mildere symptomer.²

Det følger af det kliniske studie PALISADE⁶, at væsentligt flere patienter tolererede en afsluttende fødevareprovokation efter 24 måneders behandling end efter 18 måneders behandling. Vi vurderer, at det derfor er nødvendigt med en længerevarende behandling før tilstrækkelig effekt indtræder. Vi vurderer, ud fra studierne^{6,7,8,9}, som ikke rækker ud over 24 måneder, at effekten er usikker på lang sigt og at der er usikkerhed om behandlingsvarigheden. Hertil kommer, at hovedparten af patienterne oplever bivirkninger af behandlingen.¹

I vores vurdering lægger vi vægt på, at behandlingsregimet med Palforzia er kompliceret med indledende dosisoptrapning på klinik og derefter 11 doseringsniveauer i opdoseringsfasen¹. Behandlingen skal foregå i specialistregi. Vi lægger ligeledes vægt på, at afbrydelser i den daglige dosering, potentielt kan føre til øget risiko for allergiske reaktioner eller endda anafylaksi, og kan betyde at behandlingen skal genoptages med nedsat dosis og indtag under lægeligt tilsyn i klinikken¹.

Henset det lange og komplekse behandlingsforløb, vigtigheden af høj compliance og den høje bivirkningsrate, herunder risiko for allergiske reaktioner og anafylaksi, er det vigtigt, at patienterne og forældrene er særdeles motiverede for behandlingen.

Når vi stiller ovenstående overfor behandlingsprisen på [redacted] kr. per daglig dosis for Palforzia, finder vi samlet set, at den behandlingsmæssige værdi af Palforzia ikke står i et rimeligt forhold til prisen.

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Palforzia opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Der vil være patienter, som er særligt hypersensitive overfor allergener fra jordnødder, for eksempel hvis de reagerer på spor fra jordnødder i fødevarer. Behandling med Palforzia kan være relevant for denne patientgruppe, såfremt patienterne er motiverede for behandlingen, påvirket i livskvaliteten og behandles i specialregi. Vi anbefaler Lægemiddelstyrelsen at bevilge enkelttilskud til disse patienter.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Palforzia. European Medicines Agency. Offentliggjort 21. december 2020. Opdateret 30. maj 2022. Besøgt 5. juli 2022. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palforzia-epar-product-information_da.pdf
- ² Fødevareroverfølsomhed. Lægehåndbogen. Opdateret 15. december 2021. Besøgt 5. juli 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/tyndtarm/foedevareoverfoelsomhed/>
- ³ Jordnødder. Astma-Allergi Danmark. Publiceret 26. april 2022. Besøgt 5. juli 2022. Tilgængelig fra: <https://www.astma-allergi.dk/viden-om/allergi/foedevareallergi/hvad-skal-du-undga/jordnodder/>
- ⁴ Behandling af fødevarerallergi. Astma-Allergi Danmark. Publiceret 2. juni 2022. Besøgt 5. juli 2022. Tilgængelig fra: <https://www.astma-allergi.dk/viden-om/allergi/foedevareallergi/behandling-af-foedevareallergi/>
- ⁵ Allergiudredning af børn og unge. Dansk Pædiatrisk Selskab. Besøgt 5. juli 2022. Tilgængelig fra: https://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejledninger_2018/Allergiudredning_boern.pdf
- ⁶ Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G et al. PALISADE Group of Clinical Investigators, AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):1991-2001.
- ⁷ Vickery BP, Vereda A, Nilsson C, du Toit G, Shreffler WG et al. Continuous and Daily Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results from a 2-Year Open-Label Follow-On Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 May;9(5):1879-1889.e14.
- ⁸ Fernandez-Rivas M, Vereda A, Vickery BP, Sharma V, Nilsson C et al. Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy. Allergy. 2022 Mar;77(3):991-1003.
- ⁹ O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, Fernández-Rivas M, Turner PJ et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Oct;4(10):728-739.