



Aimmune Therapeutics Ireland Limited

Att.: Firat Baykara, Market Access Manager

29. august 2022  
Sagsnr. 2022060424

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

## **Palforzia får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud**

### **Afgørelse**

Palforzia får *ikke* generelt eller generelt klausuleret tilskud.

### **Sagsfremstilling**

I har den 1. juni 2022 ansøgt om generelt tilskud til Palforzia, oralt pulver i hård kapsel til åbning og brev, med indhold af jordnøddeprotein, som affedt pulver af *Arachis hypogaea L.* frø (jordnødder) i styrkerne 0,5 + 1 mg, 1 mg, 1 mg + 10 mg, 20 mg, 20 + 100 mg, 100 mg og 300 mg (herefter Palforzia).

### Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Palforzia forventes markedsført [REDACTED] og er placeret i udleveringsgruppe B<sup>a</sup>.

### Godkendt indikation

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.<sup>1</sup>

### Anbefalet dosis og anvendelse<sup>1</sup>

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

Den *indledende dosisoptrapning* 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 med en dosis på 3 mg. Alle dosisniveauer ved opdoseringen skal gennemføres, inden *vedligeholdelsesbehandlingen* med en dosis på 300 mg dagligt opstartes.

**Tabel 1. Sammensætning af dosis ved dosisoptrapning og opdosering samt vedligeholdelsesdosis<sup>1</sup>**

<i>Dosisoptrapning</i>		<i>Opdosering</i>			<i>Vedligeholdelsesdosis</i>
Dosis	Styrke og antal per dosis	Dosisniveau	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	

<sup>a</sup> Ansøgningskema fra Aimmune Therapeutics Ireland Limited.

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. Genoptagelse af behandling fra 3-4 dage med manglende fortløbende doser, skal ske under lægeligt tilsyn i klinikken.

### Behandlingsvejledninger

#### *Lægehåndbogen<sup>2</sup>*

Det fremgår af Lægehåndbogen, *Fødevareoverfølsomhed*, at fødevareoverfølsomhed 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 fødevareoverfølsomhed. 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 gastro-intestinalkanal.

#### *Dansk Pædiatrisk Selskab<sup>3</sup>*

Allergiske sygdomme er hyppige i barndommen og Dansk Pædiatrisk Selskab angiver i retningslinjen *Allergjudredning af børn og unge* (2018), at 6-8% af børn udvikler fødevareallergi i løbet af det første leveår og allergi overfor peanut er ofte persisterende.

### Studier af Palforzia

#### *PALISADE-studiet<sup>4,5,6</sup>*

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 fødevareprovokation med 600 mg peanutprotein, hvis de var behandlet med Palforzia sammenlignet med placebo. Milde allergiske symptomer var accepteret. For maksimal alvorlighedsgrad af bivirkninger ved fødevareprovokationen 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 andelen af patienterne, der tolererede en højere dosis ved fødevareprovokation, var større efter 24 måneders behandling (80,8%) end efter 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 fødevareallergi.

#### *ARTEMIS-studiet*<sup>7</sup>

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 dosisoptrapning og opdosering samt 12 ugers vedligeholdelsesbehandling.

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

Studiet viste, at for livskvalitet relateret til fødevareallergi, som 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 Palforzia

De mest almindelige bivirkninger er abdominalsmerter, irritation i halsen, pruritus, kvalme, opkastning, urticaria, oral pruritus, ubehag i abdomen og smerter i øvre abdomen. 85,7% oplevede bivirkninger under opdoseringer, 45,1% under den indledende dosisoptrapning og 57,7% under vedligeholdelsesbehandlingen. 10,5 % af patienterne seponerede studieproduktet på grund af en eller flere bivirkninger. Der blev indberettet svære systemiske allergiske reaktioner (anafylaksi) hos 1,1% af patienterne.<sup>1</sup>


#### Pris

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

#### Sundhedsøkonomiske analyse

[REDACTED]

[REDACTED]



## Sagsforløb

I har den 1. juni 2022 ansøgt om generelt tilskud til Palforzia.

Jeres ansøgning blev forelagt Medicintilskudsnet den 20. juni 2022.

I sin indstilling af den 5. juli 2021 udtaler nævnet:

*"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.*

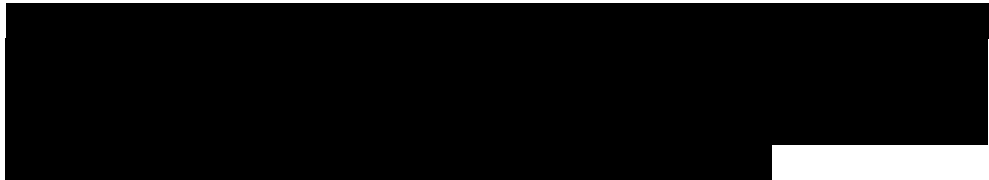
*De nationale anbefalinger for behandling af fødevareroverfølsomhed omfatter ikke Palforzia, hvorfor det ikke fremgår hvilke patienter, der eventuelt bør tilbydes behandlingen.<sup>2,3,4</sup> Behandlingen for jordnøddeoverfølsomhed består af at undgå indtag af jordnødder.<sup>2,4</sup> Patienter med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

*Det følger af det kliniske studie PALISADE<sup>6</sup>, at væsentligt flere patienter tolererede en afsluttende fødevarerprovokation 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<sup>6,7,8,9</sup>, 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.<sup>1</sup>*

*I vores vurdering lægger vi vægt på, at behandlingsregimet med Palforzia er kompliceret med indledende dosisoptrapning på klinik og derefter 11 doseringsniveauer i opdoseringsfasen<sup>1</sup>. 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 klinikken<sup>1</sup>.*

*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  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 specialistregi. Vi anbefaler Lægemedelstyrelsen at bevilge enkelttilskud til disse patienter.”*

Vi har den 5. juli 2022 partshørt jer over Medicintilskudsnettets indstilling.

I oplyste den 2. august 2022, at I ikke har bemærkninger til Medicintilskudsnettets indstilling.

### **Begrundelse**

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

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

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

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

Palforzia opfylder ikke kriterierne for generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnettets anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 5. juli 2022.

<sup>b</sup> Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2022/728>

Vi vurderer, at prisen for Palforzia ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, og dermed ikke opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Det kan ikke udledes af anbefalingerne for behandling af fødevareoverfølsomhed, herunder jordnøddeoverfølsomhed, hvilke patienter, der potentielt bør behandles med Palforzia.<sup>2,3</sup> Behandlingen for jordnøddeoverfølsomhed består, ifølge anbefalingerne, af at undgå indtag af jordnødder<sup>2</sup>. I anbefalingerne fremgår det, at patienter med risiko for anafylaksi skal have en adrenalin autoinjektor og kan sekundært behandles med antihistamin eller glukokortikoider samt H2-antagonister ved mildere symptomer<sup>2</sup>.

Resultaterne i det kliniske studie PALISADE<sup>4,5</sup> viste, at væsentligt flere patienter tolererede en afsluttende fødevareprovokation efter 24 måneders behandling end efter 18 måneders behandling. I lighed med Medicintilskudsnævnet vurderer vi, at det vil være nødvendigt med en længerevarende behandling før tilstrækkelig effekt af Palforzia indtræder. Vi vurderer, i lighed med Medicintilskudsnævnet, ud fra studiernes<sup>4,5,6,7</sup> varighed, som ikke rækker udover 24 måneder, at behandlingsvarigheden og effekten af Palforzia på lang sigt er usikker.

Vi lægger vægt på, at behandlingsregimet med Palforzia er kompliceret med en indledende dosisoptrapning på klinik efterfulgt af 11 doseringsniveauer i opdoseringsfasen.<sup>1</sup> Behandlingen skal foregå i specialistregi. Herudover lægger vi vægt på, at afbrydelser i den daglige dosering potentielt kan føre til øget risiko for allergiske reaktioner eller anafylaksi, og kan betyde, at behandlingen skal genoptages med nedsat dosis og indtag under lægeligt tilsyn i klinikken<sup>1</sup>.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at det lange og komplekse behandlingsforløb, vigtigheden af høj compliance og den høje bivirkningsrate, herunder risiko for allergiske reaktioner og anafylaksi, kræver, at patienter og forældre er særdeles motiverede for behandlingen.

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

[REDACTED] Palforzia opfylder således ikke kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

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

Vi er enige med Medicintilskudsnævnet i, at Palforzia kan være en relevant behandling for de patienter, som er særligt hypersensitive overfor allergener fra jordnødder. Det gælder for eksempel patienter, der reagerer på spor fra jordnødder i fødevarer, er motiverede for behandlingen, påvirket i livskvaliteten og behandles i

specialistregi. Når Palforzia markedsføres vil vi foretage en konkret vurdering af hver enkelt ansøgning om enkelttilskud.

### Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>b</sup> § 1, stk. 2, nr. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4.

### Revurdering

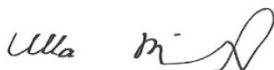
Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet, hvis disse senere ændrer sig, kan Lægemiddelstyrelsen revurdere afgørelsen.

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

### Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

### Referencer

<sup>1</sup> Produktresumé for Palforzia. European Medicines Agency. Offentliggjort 21. december 2020. Opdateret 22. august 2022. Besøgt 29. august 2022. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palforzia-epar-product-information\\_da.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palforzia-epar-product-information_da.pdf)

<sup>2</sup> Fødevareoverfølsomhed. Lægehåndbogen. Opdateret 15. december 2021. Besøgt 29. august 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/tyndtarm/foedevareoverfoelsomhed/>

<sup>3</sup> Allergjudredning af børn og unge. Dansk Pædiatrisk Selskab. 2018. Besøgt 29. august 2022. Tilgængelig fra: [https://www.paediatric.dk/images/dokumenter/vejledninger\\_2018/Allergjudredning\\_boern.pdf](https://www.paediatric.dk/images/dokumenter/vejledninger_2018/Allergjudredning_boern.pdf)

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.