

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2022023830 (LMST)
Sagsnr. 2022031768 (MTN)
Den 31. marts 2022

Medicintilskudsnetts indstilling – Aitmyte

Stallergenes har den 4. marts 2022 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Aitmyte.

Aitmyte fik markedsføringstilladelse den 13. september 2021. Aitmyte er ikke markedsført i Danmark.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 21. marts 2022.

Stallergenes foreslår, at Aitmyte får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

”Patienter med dokumenteret husstøvmideallergi med allergisk rhinitis eller rhinokonjunktivitis, der ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol med husstøvmide sanering, optimal symptomatisk behandling med antihistamin og nasalsteroid (samt med inhalationssteroid hvor det er indiceret), eller hvor denne behandling medfører uacceptable bivirkninger, og er stærkt motiverede for immunterapi og med forventelig god compliance. Patienter med samtidig astma kan behandles, så længe deres astma er stabil.”

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

Aitmyte,

Sublinguale resoribletter, med indhold af allergenekstrakt fra husstøvmide i styrken 100 RI, 100+300 RI og 300 RI

(herefter Aitmyte)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

”Patienter med dokumenteret husstøvmideallergi med allergisk rhinitis eller rhinokonjunktivitis, der ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol med husstøvmide sanering, optimal symptomatisk behandling med antihistamin og nasalsteroid, eller hvor denne behandling medfører uacceptable bivirkninger, og er stærkt motiverede for immunterapi og med forventelig god compliance.”

Godkendt indikation og udleveringsgruppe

Aitmyte er indiceret til unge (12-17 år) og voksne til behandling af moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis eller rhinoconjunctivitis, diagnosticeret via anamnese og en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudprøvetest og/eller specifikt IgE).^{1,2,3}

Aitmyte er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis og anvendelse

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis for voksne og unge er 300 RI dagligt. Dosis øges over en periode på tre dage for at nå vedligeholdelsesdosis, som anført i Tabel 1. Dosiseskaleringsperioden kan forlænges i forhold til patientens tilstand, hvis det anses for nødvendigt af lægen.^{1,2,3}

Tabel 1. Dosisoptrappingsplan af Aitmyte^{1,2,3}

Dosisoptræning	Daglig dosis
Dag 1	1 resoriblet på 100 RI
Dag 2	2 resoribletter på hver 100 RI samtidigt
Dag 3	1 resoriblet på 300 RI

Internationale retningslinjer for behandling henviser til en behandlingsperiode på 3 år med allergen-immunterapi for at opnå en virkning på sygdommen. Det bør overvejes at seponere behandlingen, hvis der ikke observeres bedring i løbet af det første års behandling med Aitmyte.^{1,2,3}

Anbefalet behandling

Sundhedsstyrelsen

I den nationale kliniske retningslinje (NKR) fra Sundhedsstyrelsen (SST) for *behandling af høfeber (allergisk rhinokonjunktivitis)*⁴ (2018) fremgår det, at allergen-specifik immunterapi kan overvejes til patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider, når der er utilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin. Patienterne behandles med behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider. For allergisk rhinokonjunktivitis er det vigtigt at motivere patienten for en sufficient symptomatisk behandling med nasalsteroid og/eller antihistamin (lokalt eller systemisk) før allergenspecifik immunterapi og især før systemisk glukokortikoid (intramuskulært eller peroralt) overvejes.

Det anføres videre, at der ved svær allergisk rhinokonjunktivitis anvendes systemisk glukokortikoid eller allergen-specifik immunterapi i tilfælde, hvor der er symptomer på trods af symptomlindende behandling med nasalsteroid og antihistamin. Det angives videre, at retningslinjen ikke er en behandlingsalgoritme.

Sublingual immunterapi kræver tid for patienterne og god compliance. Det er meget individuelt hvilken behandling patienterne ønsker.

Indsatser for Rationel Farmakoterapi

I præparatanmeldelse fra Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) af Acarizax (sublingual immunterapi mod husstøvmideallergi)⁵, fremgår det, at det er IRFs samlede vurdering, at Acarizax kan være en relevant tillægsbehandling ved allergisk rhinitis og allergisk astma forårsaget af husstøvmider, når symptomatisk behandling ikke er tilstrækkelig. De anfører, at immunterapi er en langvarig behandling, som kræver høj patientmotivation og efter endt behandling vil symptomatisk behandling sandsynligvis fortsat være påkrævet. De anfører videre, at sundhedsøkonomiske analyser har vist, at behandling med sublingual immunterapi er økonomisk fordelagtigt sammenlignet med subkutan immunterapi.

Dansk Selskab for Allergologi

I den nationale behandlingsvejledning *Allergen immunterapi* fra Dansk Selskab for Allergologi⁶ (DSA) fremgår det, at behandlingsstrategien for den enkelte patient bør tilpasses patientens sygdomsbillede, ressourcer og håndteringen af sygdom/behandling. De anfører følgende omkring indikation for allergen immunterapi af husstøvmideallergi:

- Klinisk betydende symptomer trods allergen-sanering og behov for fast forebyggende behandling (nasal- og/eller inhalationssteroid).
- Husstøvmideallergi skal være af væsentlig betydning for de kliniske symptomer, hvoraf sensibilisering ikke er tilstrækkelig indikation.
- Patienten skal være mideeksponeret i boligen i en grad, som kan udløse kliniske symptomer.
- Patienter med kroniske symptomer hvor sammenhængen med mideeksponering er usikker bør ikke behandles.
- Standardbehandlingsvarighed er minimum 3 år og eventuelt 5 år. Det fremgår, at der ved manglende behandlingseffekt efter 1 års behandling bør revurderes behandlingsindikation og kontrol for udvikling af nye allergier, og manglende effekt efter 2 års behandling bør medføre ophør med behandling.

DSA anfører generelt, at compliance er af betydning for behandlingens sikkerhed og effektivitet, og en samarbejdsaftale er vigtigt. DSA anfører videre, at der kun er få studier, der sammenligner effekten af sublingual og subkutan immunterapi. Det er af den grund ikke muligt at angive, hvilken af formuleringerne der er mest effektiv.

Studier af Aitmyte

V057.07^{7,1}

Et dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase II/III studie der undersøgte effekt og sikkerhed af Aitmyte 300 RI og 500 RI versus placebo hos voksne patienter (18-50 år) med husstøvmideudløst allergisk rhinitis (samlet patientgruppe = 509). Behandlingsvarigheden var 12 måneder med yderligere 12 måneders opfølgning uden behandling.

Studiet viste, at på gennemsnitlig daglig rhinitis total symptom score (AAAdSS) bestående af summen af symptomerne nysen, næseflåd, nasal kløe og stoppet næse, var symptomerne signifikant reduceret ved behandling med Aitmyte 500 RI og 300 RI sammenlignet med placebo. Der var ikke signifikant forskel på de to grupper, der fik behandling med allergenekstrakt. Effekten indtraf efter fire måneders behandling og bestod i det behandlingsfrie år. Den daglige rhinitis total score (RTSS) var signifikant reduceret i de to grupper, der fik behandling med allergenekstrakt sammenlignet med placebo. For den daglige *rescue medication score* (RMS) viste studiet ingen signifikant forskel. De individuelle symptom scorere var lavere i grupperne, der fik behandling med allergenekstrakt sammenlignet med placebo. Andelen af patienter, der rapporterede markant forbedring efter et års behandling, var størst i gruppen, der fik behandling med 300 RI.

SL.75.14^{8,1}

Et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase III studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af behandling med Aitmyte 300 RI sammenlignet med placebo hos unge og voksne (12-65 år) med moderat til svær støvmideudløst allergisk rhinitis (samlet patientgruppe 1607). Behandlingsvarigheden var mindst 12 måneder.

Studiet viste en signifikant effekt af Aitmyte sammenlignet med placebo vurderet ved en kombineret score (aTCS) ud fra RTSS og RMS. Herudover viste studiet signifikant effekt af Aitmyte sammenlignet med placebo vurderet ud fra gennemsnitlig stoppet næse symptom score, total *standardized rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire for 12 years and older* (RQLQ12+), gennemsnitlig RMS, gennemsnitlig *combined symptom and medication score* (CSMS), gennemsnitlig *rhinoconjunctivitis total symptom score* (RCTSS) og *proportion of symptom-controlled days* (PSCD2-0).

Indirekte sammenligning mellem Aitmyte og Acarizax^a

En indirekte sammenligningsanalyse ved brug af Buchers metode har vist, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem Aitmyte og Acarizax på symptom score og *rescue medication* score. Begge behandlinger var statistisk signifikant bedre end placebo med hensyn til reduktion i symptom score. For *rescue medication* scoren sås ingen forskel mellem behandling med allergenekstrakt og placebo for voksne patienter, men i den samlede population sås signifikant lavere forbrug hos patienter behandlet med allergenekstrakt og ingen samlet signifikant forskel mellem Aitmyte og Acarizax.

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Aitmyte er 28.214,62 kr. per 3-årig kur.

Behandlingsprisen for andre lægemidler med indhold af allergenekstrakt er 25.549,20-29.281,20 kr. per 3-årig kur.

Oplysninger om andre lægemidler med indhold af allergenekstrakt, der kan være relevante i behandlingen af husstøvmideallergi fremgår af Bilag A.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Aitmyte får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter med dokumenteret husstøvmideallergi med allergisk rhinitis eller rhinokonjunktivitis, der ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol med husstøvmide sanering, optimal symptomatisk behandling med antihistamin og nasalsteroid, eller hvor denne behandling medfører uacceptable bivirkninger, og er stærkt motiverede for immunterapi og med forventelig god compliance."

Klausulen afviger fra den ansøgte klausul ved at teksten i parentes om eventuel tidligere behandling med inhalationssteroid samt den sidste sætning er fjernet. Det ændrer efter vores vurdering ikke patientgruppen omfattet af klausulen.

Vi vurderer, at Aitmyte har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi af Aitmyte står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af klausulen.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Aitmyte er godkendt til unge (12-17 år) og voksne til behandling af moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis eller rhinoconjunctivitis, diagnosticeret via anamnese og en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudpricktest og/eller specifikt IgE).¹ Vi lægger vægt på studierne V057.07⁷ og SL.75.14⁸, der viser, at Aitmyte har en signifikant effekt på husstøvmideudløst allergisk rhinitis sammenlignet med placebo.

Derudover lægger vi vægt på, at SST og DSA anbefaler, at allergen-specifik immunterapi kan overvejes til patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider, når der er utilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin. IRF anfører for Acarizax, at det kan være en relevant til-lægsbehandling ved allergisk rhinitis og allergisk astma forårsaget af husstøvmider, når symptomatisk be-handling ikke er tilstrækkelig. SST, IRF og DSA anbefaler, at det er motiverede patienter, der opstartes i behandling med allergen-specifik immunterapi.

^a Application for the assessment of 300 IR sublingual tablet (Aitmyte®) for the treatment of moderate-to-severe house dust mite-triggered allergic rhinitis or rhinoconjunctivitis. Stallergenes.

Medicintilskudsnet

Vi vurderer, at for patienterne omfattet af klausulen står den behandlingsmæssige værdi af Aitmyte i et rimeligt forhold til prisen. Dette gælder, når Aitmyte stilles over for behandling med Acarizax, hvor behandlingsprisen for Aitmyte er på niveau med behandlingsprisen for behandling med Acarizax.

På baggrund af den indirekte sammenligningsanalyse^a vurderer vi, at effekten af Aitmyte er sammenlignelig med effekten af Acarizax. Acarizax med indhold af allergenekstrakt til sublingual anvendelse har generelt klausuleret tilskud til en lignende klausul, som vi anbefaler for Aitmyte. Aitmyte er dog ikke indiceret til behandling af husstøvmideudløst allergisk astma, hvorfor den anbefalede klausul for Aitmyte ikke er enslydende med klausulen for Acarizax.

Der foreligger ikke studier, der påviser en langtidseffekt af Aitmyte. Vi lægger til grund, at der er en tilsvarende langtidseffekt for sublingual immunterapi til husstøvmideallergi med Aitmyte, som der er påvist for Grazax⁹ til græspollenallergi. Grazax har generelt klausuleret tilskud. Vi bemærker videre, at det er vigtigt, at behandlingen med Aitmyte er kontinuerlig over 3 år. Vi anbefaler derfor, i overensstemmelse med anbefalingerne fra SST, IRF og DSA, at forhold omkring motivation og compliance indgår i klausulen, hvilket ansøger også har foreslået i deres klausul.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Aitmyte, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Aitmyte, 100 RI. Lægemedelstyrelsen. 13. september 2021. Offentliggjort 20. september 2021. Besøgt 10. marts 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FA%252FAitmyte%252C%252520sublinguale%252520resoribletter%252520100%252520RI.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=c253d444dda112381453787d1b404ec8&entity_type=productresume&q=aitmyte&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Produktresumé for Aitmyte, 100+300 RI. Lægemedelstyrelsen. 13. september 2021. Offentliggjort 20. september 2021. Besøgt 10. marts 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FA%252FAitmyte%252C%252520sublinguale%252520resoribletter%252520100%252520b300%252520RI.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=0f5b114621ab14c621bff849a1041936&entity_type=productresume&q=aitmyte&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93
- ³ Produktresumé for Aitmyte, 300 RI. Lægemedelstyrelsen. 13. september 2021. Offentliggjort 20. september 2021. Besøgt 10. marts 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FA%252FAitmyte%252C%252520sublinguale%252520resoribletter%252520300%252520RI.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=5f6810b13e805b36e33c078ccdaca144&entity_type=productresume&q=aitmyte&rank=2&type=&utf8=%E2%9C%93
- ⁴ NKR: Behandling af høfeber (allergisk rhinokonjunktivitis). Sundhedsstyrelsen. 24. juni 2015. Opdateret: 2018. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/nkr-hoefeber>
- ⁵ Acarizax. Præparatanmeldelse: Ny 3-årig sublingual immunterapi mod husstøvmideallergi. Sundhedsstyrelsen. Opdateret: 20. maj 2016. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/viden/laegemidler/anbefalinger/anmeldelser-af-nye-laegemidler/praeparatanmeldelser/acarizax>
- ⁶ Allergen Immunterapi. National behandlingsvejledning. Dansk Selskab for Allergologi. 26. februar 2019. Tilgængelig fra: <http://danskallergi.dk/wp-content/uploads/DSA-it-kliniske-retningslinier-final-260219.pdf>
- ⁷ Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T 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.
- ⁸ Demoly P, Corren J, Creticos P, De Blay F, Gevaert P et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: an international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(3):1020-30.
- ⁹ Produktresumé for Grazax. Lægemedelstyrelsen. 30. juni 2020. Offentliggjort 3. juli 2020. Besøgt 24. marts 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FG%252FGrazax%252C%252520fryset%2525c3%2525b8rrede%252520tabletter%25252075.000%252520SQ-T.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=0de0d5fc039c4ee9dd48ad74ef9ae33c&entity_type=productresume&q=garazax&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

Prisoversigt for Aitmyte
Priser per 7. marts 2022

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ³	Dosis ⁴	Pris per kur (kr.) ⁵
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> og <i>Dermatophagoides farinae</i> , sublinguale resoribletter (Aitmyte)	V01AA03	Unge (12-17 år) og voksne til behandling af moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis eller rhinoconjunctivitis, diagnosticeret via anamnese og en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudprøvetest og/eller specifikt IgE)	-	B	100 RI	15 stk.	162,00	Dosis øges over en periode på tre dage for at nå vedligeholdelsesdosis for voksne og unge på 300 RI dagligt.	28.214,62
					100+300 RI	3+28 stk.	689,10		
					300 RI	90 stk.	2369,33		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> og <i>Dermatophagoides farinae</i> , frysetørret tablet (Acarizax)	V01AA03	Voksne patienter (18-65 år) diagnosticeret via klinisk anamnese og en positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudprøvetest og/eller specifik IgE) med vedvarende moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis trods brug af symptomlindrende behandling eller husstøvmideudløst allergisk astma, som ikke er velkontrolleret ved inhalationscorticosteroider og forbundet med let til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis, og til unge (12-17 år) diagnosticeret via klinisk anamnese og positiv test for husstøvmidesensibilisering (hudprøvetest og/eller specifik IgE) med vedvarende moderat til svær husstøvmideudløst allergisk rhinitis trods brug af symptomlindrende behandling.	Generelt klausuleret tilskud ²	B	12 SQ-HDM	30 stk.	709,70	1 tablet daglig	25.549,20
						90 stk.	2440,10		29.281,20

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ³	Dosis ⁴	Pris per kur (kr.) ⁵
Dermatophagoides pteronyssinus, injektionsvæske, suspension (ALK 503)	V01AA03	Behandling af specifik IgE-medieret allergi over for Dermatophagoides pteronyssinus (husstøvmider).	Intet tilskud	B	100+1.000+ 10.000+ 100.000 SQ-U/ml	4x5 ml	3245,15	Behandlingen udføres i to faser: Opdoseringsfasen og vedligeholdelsesfasen. Vedligeholdelsesdosis gives hver 6. uge +/- 2 uger i mindst 3 år.	18.619,85
					100.000 SQ-U/ml	5 ml	2562,45		

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Klausul: *Patienter med dokumenteret husstøvmideallergi med allergisk rhinitis og eventuelt husstøvmideudløst allergisk astma, der ikke opnår tilstrækkelig sygdomskontrol med husstøvmide sanering, optimal symptomatisk behandling med antihistamin og nasalsteroid (samt med inhalationssteroid hvor det er indiceret), eller hvor denne behandling medfører uacceptable bivirkninger, og er stærkt motiverede for immunterapi og med forventelig god compliance.*

³ Pris inklusive recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

⁴ Dosis ifølge produktresumé.

⁵ For tre års behandling inklusive en opstartspakning.