

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020060537 (LMST)
Sagsnr. 2020060539 (MTN)
Den 17. august 2020

Medicintilskudsnetts indstilling – Grazax

ALK-Abelló Nordic A/S har den 4. juni 2020 ansøgt om ændring af tilskudsklausulen for Grazax.

Ansøger foreslår, at "astmarestriktionen" ("uden samtidig græspollenrelateret astma") udgår af den nuværende tilskudsklausul for Grazax, der lyder således:

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

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

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 23. juni 2020.

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

Grazax
frysetørrede tabletter med indhold af allergenekstrakt af græspollen fra engrottehale (Phleum pratense)
i styrken 75.000 SQ-T^a,
(herefter Grazax)

ændres til:

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

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

Vi tager med denne indstilling alene stilling til spørgsmålet om at lade "astmarestriktionen" ("uden samtidig græspollenrelateret astma") udgå af den nuværende tilskudsklausul for Grazax.

^a Standardised Quality units Tablet (SQ-T).

Godkendt indikation

Grazax er ifølge produktresumeeet¹ godkendt som sygdomsmodificerende behandling af græspolleninduceret rhinitis og conjunctivitis hos voksne og børn fra 5 år med klinisk relevante symptomer og diagnosticeret med en positiv hudprøvetest og/eller specifik IgE test over for græspollen.

Dosis

Den anbefalede dosis er ifølge produktresumeeet¹ en frysetørret tablet daglig.

Behandlingsvejledninger

Ifølge den nationale behandlingsvejledning *Allergen immunterapi*² fra 2019 fra Dansk Selskab for Allergologi (DSA) er ukontrollerbar astma en absolut kontraindikation ved behandling af græspollenallergi med allergisk rhino-conjunctivitis med både sublingual immunterapi (SLIT) og subkutan immunterapi (SCIT). Delvist kontrolleret astma er en relativ kontraindikation. Det fremgår også af de kontraindikationer, som angives i produktresumeerne for Grazax¹ (SLIT) og Alutard³ (SCIT).

DSA² skriver, at behandling med Grazax har vist nedsat forekomst af astmasymptomer hos børn med græspolleninduceret allergisk rhinitis⁴, men ikke hos voksne⁵.

I forhold til valg af behandling med sublingual immunterapi (SLIT) og subkutan immunterapi (SCIT) angiver DSA, at der ikke kan gives en generel konklusion på om SCIT er mere effektiv end SLIT eller omvendt. DSA har i den forbindelse ingen særlige anbefalinger for patienter med græspollenrelateret astma.²

Bivirkninger ved behandling med Grazax hos voksne og børn med astma

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

Studiet⁶ fandt ingen alvorlige lokale allergiske hævelser eller alvorlige systemiske allergiske reaktioner blandt deltagere med astma i behandling med Grazax. Der var ingen øget forekomst af behandlingsfremkommende bivirkninger, systemiske allergiske reaktioner eller alvorlige lokale allergiske hævelser hos voksne og børn med astma sammenlignet med deltagere uden astma udenfor og i pollensæsonen. Hos deltagere med og uden astma blev der fundet henholdsvis 6 og 2 alvorlige astmarelaterede bivirkninger, som var relateret til behandling med Grazax. Hos personer med astma omfattede de alvorlige astmarelaterede bivirkninger dyspnø (3), hoste (2) og hvæsende vejrtrækning (1). Hos personer uden astma omfattede bivirkningerne ubehag i brystet og astma. I to af tilfældene blev deltagerne behandlet med albuterol. I de øvrige tilfælde forsvandt symptomerne fra bivirkningerne spontant uden brug af astmamedicin.

Sagsfremstilling

På baggrund af vores indstilling af 31. marts 2011 fik Grazax den 15. april 2011 generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

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

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

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

Vi begrundede blandt andet indstillingen med følgende:

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

I vores vurdering lagde vi dengang vægt på en udtalelse fra Dansk Selskab for Allergologi (DSA) fra den 20. oktober 2010, hvori DSA blandt andet skrev:

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

Begrundelse

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

”Patienter med dokumenteret græspollenallergi med allergisk rhino-conjunctivitis, der:

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

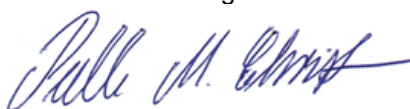
Ved vores vurdering har vi lagt vægt på, at DSA i sin gældende nationale behandlingsvejledning fra 2019² ikke angiver, at SCIT bør foretrækkes frem for SLIT ved behandling af patienter med græspollenrelateret astma. Vi vurderer på denne baggrund, at DSA ikke længere fastholder deres anbefaling fra 2010 om, at SCIT foretrækkes hos voksne, hvis patienten også har græspollenrelateret astma.

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

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

Vi lægger endvidere vægt på at DSA² skriver, at Grazax har vist nedsat forekomst af astmasymptomer hos børn med græspolleninduceret allergisk rhinitis.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Grazax. 30. juni 2020. Publiceret 3. juli 2020. Besøgt 15. juli 2020. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FG%252FGrazax%252C%252520fryset%2525c3%2525b8rrede%252520tabletter%25252075.000%252520SQ-T.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=0de0d5fc039c4ee9dd48ad74ef9ae33c&entity_type=productresum&q=Grazax&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Dansk Selskab for Allergologi. Allergen immunterapi. National behandlingsvejledning. 26. februar 2019. Besøgt 16. juli 2020. Tilgængelig fra: <http://danskallergi.dk/wp-content/uploads/DSA-it-kliniske-retningslinier-final-260219.pdf>
- ³ Produktresumé for ALK Phleum pratense (Alutard SQ). 3. juli 2020. Publiceret 13. juli 2020. Besøgt 17. juli 2020. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FA%252FALK%252520225%252520Phleum%252520pratense%252C%252520inje kti-onsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520suspension%252520til%252520subkutan%252520anvendelse%252520%252528Alutard%252520SQ%252529.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=d6251b58d835474f48186afdfce52c61&entity_type=productresum&q=ALK+225+Phleum+pratense+&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93
- ⁴ Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol. 2018 Feb;141(2):529-538.e13.
- ⁵ Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. Allergy. 2006 Feb;61(2):185-90.
- ⁶ Maloney J, Durham S, Skoner D, Dahl R, Bufe A et al. Safety of Sublingual Immunotherapy Timothy Grass Tablet in Subjects With Allergic Rhinitis With or Without Conjunctivitis and History of Asthma. Allergy. 2015 Mar;70(3):302-9.