

Datum
2013-06-20**Vår beteckning**
2504/2011**FÖRETAG**ALK Nordic A/S
Danmark Filial
Box 10073
434 21 Kungsbacka**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att ALK-Abelló har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Grazax (dnr 1471/2006).

TLV bedömer att det i dagsläget inte finns någon anledning att ompröva Grazax subventionsstatus, men kommer att följa utvecklingen på området.

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund till uppföljningen

Grazax innehåller extrakt av gräspollen från timotej (*Phleum pratense*) och används för behandling av hösnuva (rinit) och ögoninflammation (konjunktivit) orsakad av gräspollenallergi. Grazax är en tablett som ska tas en gång dagligen i 3 år och inkluderades i läkemedelsförmånerna 2007 baserat på ett antagande om likvärdig medicinsk effekt som Alutard. Alutard innehåller också pollenextrakt och ges som injektion på allergimottagningar; först görs en upptrappning av dosen och sedan följer en underhållsbehandling i minst 3 år.

En hälsoekonomisk analys där kostnader för läkemedel och läkarbesök för Grazax och Alutard jämfördes ledde till att Grazax framstod som billigare än Alutard. Kostnadsbesparingen uppstod främst av färre vårdbesök för Grazax vilket kompenserade den högre läkemedelskostnaden för Grazax i jämförelse med Alutard.

Då det förelåg en osäkerhet om långtidseffekterna för Grazax, och om hur många vårdbesök som behandling med Alutard medför, inkluderades ett uppföljningsvillkor i beslutet. Företaget ålades att senast den 31 december 2010 inkomma med:

- Ett underlag som klargör långtidseffekterna av Grazax
- En ny hälsoekonomisk analys baserad på medicinsk effekt och kostnader i klinisk praxis

Företagets rapport

Företaget inkom vid utsatt tid med underlag.

Underlaget består av resultat från den studie som efterfrågades i subventionsbeslutet, samt en meta-analys som jämför de olika sätten att administrera gräspollen vid allergivaccinering. Företaget har också uppdaterat den hälsoekonomiska analys som gjordes för Grazax och Alutard vid det tidigare subventionsbeslutet.

Studien¹ som efterfrågades i subventionsbeslutet är en långtidsuppföljning av en av de studier som låg till grund för godkännandet. Studien jämför Grazax med placebo. Studien visar att jämfört med placebo ger Grazax en signifikant reduktion av symptom från ögon och näsa även år två och år tre efter att behandlingen har avbrutits.

Företaget har utöver den efterfrågade studien även lämnat in en meta-analys² som jämför de olika sätten att administrera gräspollen vid allergivaccinering. Företaget framhåller att meta-

¹ Durham SR; GT-08 investigators. (2011): Sustained effects of grass pollen AIT. *Allergy*;66 Suppl 95:50-2.

² Calderon M, Andersen JS, Lawton S. (2011): Meta-analysis supports that the efficacy of grass allergy immunotherapy tablets is comparable to subcutaneous immunotherapy. *Allergy*;(Suppl 94):652–653.

analysen visar att effekterna för sublinguala tabletter, till exempel Grazax, är lika bra som för subkutana injektioner, till exempel Alutard. Studien är i form av ett abstract samt ytterligare figurer och är inte publicerad.

Företaget har också inkommit med en uppdatering av den hälsoekonomiska analys som gjordes för Grazax och Alutard vid det tidigare subventionsbeslutet. Baserat på ett antagande om likvärdig medicinsk effekt för Alutard och Grazax begränsas den hälsoekonomiska analysen till en kostnadsjämförelse mellan produkterna.

Företaget har därutöver uppdaterat patienters följsamhet till Grazax och Alutard med data från Läkeemedelsregistret, samt antalet vårdbesök för Alutard.

Följsamhet till behandling har uppdaterats i den hälsoekonomiska analysen och baseras på data från Läkeemedelsregistret. Den analysen anger att antalet patienter som fullföljde behandlingen var liknande för Grazax och Alutard (55 % respektive 57 %). Data baseras på antalet sammanhängande år patienter hämtat ut läkemedel samt den mängd läkemedel patienter hämtat ut vid varje läkemedelsuttag.

Baserat på intervjuer med åtta allergologer antar företaget att medelpatienten vid behandling med Alutard behöver 36 öppenvårdsbesök (19 under det första, 9 under det andra och 8 under det tredje året). Det motsvarar injektion var 6:e vecka vid underhållsbehandling.

Företaget framhåller sammantaget att givet antagandet om likvärdig medicinsk effekt är behandling med Grazax kostnadsneutral jämfört med Alutard. Företaget framhåller att Grazax idag är det mest väldokumenterade läkemedlet för immunterapi vid behandling av gräspolleninducerad allergisk rinit.

TLV:s utredning

I utredningen i ärendet har TLV förutom företagets rapport utgått från de beslutade uppföljningsvillkoren och information i den PM som låg till grund för det ursprungliga subventionsbeslutet. Därutöver har uppgifter från ett examensarbete utfört på vårddata från Stockholms läns landsting (SLL), samt av TLV utförda litteratursökningar, ingått som underlag.

Uppföljningen av den studie som efterfrågades i subventionsbeslutet visar att Grazax har en bestående effekt jämfört med placebo, även om skillnaden mellan behandlingarna minskar något under uppföljningstiden vad gäller både symptom och medicinering.

Företaget inkom också med en ännu opublicerad meta-analys som indirekt jämför effekten av olika beredningsformer vid allergivaccination. Författarna genomförde en sökning efter RCT där gräspollenextrakt via sublingual (tablett, droppar) eller subkutan (injektion) administration för behandling av gräspolleninducerad rinit jämfördes med placebo. Analysen inkluderar endast studier där idag kommersiellt tillgängliga produkter ingick. Liknande, signifikanta,

effekter på symptom vid hösnuva observerades för beredningsformerna tablett och injektion. Ingen tydlig heterogenitet i studieunderlaget observerades.

TLV genomförde en litteratursökning och identifierade ytterligare två meta-analyser där subkutan behandling och sublingual behandling jämfördes indirekt^{3,4}.

Till skillnad från den meta-analys företaget inkom med inkluderade de publicerade analyserna även studier med produkter som inte marknadsförs idag. I båda meta-analyserna indikerar resultatet att den subkutana beredningsformen ger en tydligare effekt än den sublinguala. Underlaget i de båda meta-analyserna är dock mycket heterogent vilket försvårar tolkningen av resultatet.

I den kostnadsminimeringsanalys företaget inkommit med antas antalet följsamma patienter i modellen för kostnadsberäkningen vara liknande för Grazax och Alutard (55 % respektive 57 %). Detta motsvarar visserligen inte hela treårsperioden för flertalet patienter, men är den maximalt uppföljningsbara tiden givet den tidsrymd som förelåg mellan subventionsbeslut och uppföljning.

I kostnadsminimeringsanalysen antar företaget att medelpatienten vid behandling med Alutard sammanlagt behöver 36 öppenvårdsbesök. Det motsvarar injektion var 6:e vecka vid underhållsbehandling. Företaget baserar detta på intervjusvar från åtta allergologer.

TLV har i samarbete med SLL handlett ett examensarbete i vilken en registerstudie på vårdkonsumtion vid behandling med Alutard gjordes. Resultatet visar att under underhållsbehandlingsfasen tog det i genomsnitt cirka $40,6 \pm 17,7$ dagar (5,8 veckor) mellan varje vårdbesök. Den begränsade registerstudien av behandlingspraxis i SLL indikerar att företagens antagande om 6 veckors behandlingsintervall för underhållsbehandling med Alutard framstår som rimligt. En tydlig svaghet i studien är att data från privata specialistmottagningar sällan finns tillgängligt i registret.

Givet antagandet om likvärdig medicinsk effekt är behandling med Grazax kostnadsneutral jämfört med Alutard. En begränsad kostnadsbesparing uppstår främst av det lägre antalet vårdbesök och därmed minskade direkta och indirekta kostnader för Grazax, som kompenseras för att läkemedelskostnaden är högre med Grazax i jämförelse med Alutard.

³ Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. (2013): Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol*;131(5):1361-6.

⁴ Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. (2012): Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol*;130(5):1097-1107.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV gör följande bedömning

Företaget har inkommit med en uppföljningsrapport inom utsatt tid samt redovisat de frågor som ingick i uppföljningsvillkoret. Företaget har därmed uppfyllt villkoret.

Effekten av behandling med Grazax observerades i en långtidsstudie. Studien visar att den medicinska effekten kvarstår i minst två år efter avslutad behandling. De antaganden som gjordes för långtidseffekt i det ursprungliga ärendet framstår därför som rimliga.

Det har i ärendet inte framkommit tillräcklig information för att TLV ska kunna bedöma om Alutard och Grazax har likvärdig medicinsk effekt, eller om någon av beredningsformerna är bättre än den andra. De meta-analyser som har identifierats ger alltför begränsad information eftersom de studier som ingår i dem är för olika, bland annat vad gäller behandlingslängd.

Den enligt uppföljningsvillkoret uppdaterade hälsoekonomisk analys som företaget kommit in med indikerar likvärdig medicinsk effekt mellan behandlingsalternativen. Detta leder till att behandling med Grazax och Alutard resulterar i liknande kostnader ur ett samhällsperspektiv. Det framstår därför inte som motiverat med en omprövning av subventionen för Grazax baserat på denna uppföljning. TLV kommer dock att följa utvecklingen på området eftersom det kvarstår en osäkerhet avseende skillnader i medicinsk effekt.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit hälsoekonomen Katarina Ericson. I handläggningen har även deltagit uppföljningskoordinatören Love Linnér, medicinske utredaren Jeanette Lagerlund och juristen Ida Nordholm.

Catarina Andersson Forsman

Katarina Ericson