

**SÖKANDE**ALK SVERIGE AB
Smörhålevägen 3
434 42 Kungsbacka**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att läkemedlet Grazax ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar och villkor från och med den 2007-03-03 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Grazax	Frystorkad tablett	75 000 SQ-T	Blister, 100 st	025736	2 837,84	2 941,50
Grazax	Frystorkad tablett	75 000 SQ-T	Blister, 30 st	025425	936,49	1 002,00

Begränsningar

Grazax ingår i läkemedelsförmånerna endast när bästa möjliga symtomdämpande behandling inte ger ett tillfredsställande resultat.

Villkor

Företaget ska senast den 31 december 2010 tillställa nämnden

- ett underlag som klargör långtidseffekterna av Grazax
- en ny hälsoekonomisk analys baserad på medicinsk effekt och kostnader i klinisk praxis.

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet tydligt upplysa om de begränsningar som gäller för förskrivning av Grazax med subvention.

ANSÖKAN

ALK SVERIGE AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp	Varunr.	AIP (SEK)
Grazax	Frystorkad tablett	75 000 SQ-T	Blister, 100 st	025736	2 837,84
Grazax	Frystorkad tablett	75 000 SQ-T	Blister, 30 st	024525	936,49

UTREDNING I ÄRENDET

Sjukdomen

Grazax är godkänt för behandling av allergisk rinit och konjunktivit orsakad av gräspollen. Allergisk rinit är ett inflammatoriskt tillstånd, framkallat av en immunreaktion i näslemhinnan. Tillståndet innebär i många fall nedsatt livskvalitet och karaktäriseras kliniskt av nysning, rinnsnuva, klåda i näsan och nästäppa. Nässymtomen förekommer ofta tillsammans med konjunktivit, dvs. en inflammation i ögats bindvävshinna.

Björk och gräspollen är de vanligast förekommande allergiframkallande ämnen (allergen) som ger säsongsrinit ("hösnuva", kortvarig rinit) medan till exempel pälsdjur och kvalster orsakar helårsrinit (perenn rinit). Särskilt den sistnämnda formen förknippas i hög grad med astma.

Gängse behandling

Hittillsvarande försök att genom förebyggande åtgärder söka förhindra att luftvägsallergi uppstår har misslyckats (primärprevention). Däremot har man gjort framsteg när det gäller att förebygga att en allergisk individ får symptom av sin allergi (sekundärprevention).

Att minska exponeringen för pollen under en säsong är svårt. En viktig del i behandlingen blir då att minimera den allergiska inflammationen, eftersom känsligheten för allergen är större vid en redan pågående inflammation.

De behandlingsrekommendationer Läkemedelsverket ger är följande (citat):

- Vid mild form av kortvarig eller säsongsbunden allergisk rinit rekommenderas antihistaminer. Vid mera långvariga och allvarigare symptom rekommenderas nasala glukokortikoider.
- Vid otillfredsställande behandlingseffekt kan nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras.
- Vid terapivikt kan systemiska glukokortikoider ges som kortvarig behandling (en till tre veckor).

- Allergivaccination (hyposensibilisering) bör övervägas när behandling enligt ovan inte ger önskad effekt.

Allergivaccination, eller allergenspecifik immunterapi, är således en behandling som kan övervägas, men först sedan den symtomatiska behandlingen prövats och inte gett en tillfredsställande effekt. Grazax kommer alltså in som sista steget i denna behandlingstrappa.

Klinisk effekt

Den kliniska effekten utvärderades i tre studier vilka alla inkluderade patienter mellan 18 och 65 år.

I den första studien jämfördes tre dosnivåer (2 500, 25 000 resp 75 000 SQ-T) samt placebo. Totalt ingick 855 patienter med gräspollenallergi i studien. Primära effektmått var medelvärdet för rinokonjunktivit-symtompöäng respektive medicinerings-poäng under hela pollensäsongen. Dessa poäng var summan av dels sex olika allergiska symtom, där varje symtom skattades från 0-3 vilket gav 18 i maximal poäng, dels hur mycket behovsmedicinering som behövdes. Här gav t ex en loratadintablett 6 poäng, en dos nasal steroid 1 poäng och en prednisolontablett 5 mg, 1,6 poäng, maximal poäng, 30.

Primära effektmått var medelvärdet för rinokonjunktivit-symtompöäng och medelvärdet för medicineringspoäng under hela perioden. Studien visade ingen statistiskt signifikant effekt för 75 000 SQ-T dosen jämfört med placebo. Rinokonjunktivitsymtomen förbättrades 16 % jämfört med placebo och medicineringspoängen minskade med 28.

Endast en del av patienterna inledde medicineringen 8 veckor före pollensäsong, vilket skulle kunna förklara den bristande effekten. I en analys i efterhand av den gruppen noterades statistiskt signifikant effekt jämfört med placebo. Ca 5 procent av samtliga patienter i studien hade inte medicinerat under tidigare pollensäsong och 30-40 procent av patienterna i placebogruppen krävde ingen annan medicinering under säsongen. Utöver kort behandlingstid före pollensäsongen kan därför den bristande effekten möjligen förklaras av att flera patienter hade lindrig allergi.

Även för den andra studien med 114 patienter som primärt var en säkerhetsstudie hos patienter med astma och rinokonjunktivit, gjordes en analys i efterhand som stärkte hypotesen att en lång inledande behandling före pollensäsongen var viktig för effekten.

I den tredje kliniska studien, som omfattade 634 patienter mellan 18 och 65 år, jämfördes Grazax 75 000 SQ-T med placebo. I denna studie inleddes behandlingen 4-6 månader före pollensäsongen och inkluderades patienter med överlag svårare allergi. Flertalet patienter hade behandlats med oralt antihistamin och nasal steroid under tidigare säsong och trots denna behandling haft märkbara besvär. Effektmåtten var desamma som i den första studien. Poängen för rinokonjunktivitsymtom var 2,36 i behandlingsgruppen, och i placebogruppen 3,37 (absolut skillnad 1,01 poäng med 95% CI 0,69-1,33, $p < 0,0001$, relativ skillnad 30 %) och medicineringspoängen 1,38 i behandlingsgruppen mot 2,23 i placebogruppen (absolut skillnad 0,85 poäng, 0,50-1,20 $p < 0,0001$, relativ skillnad 38 %) under första pollensäsongen.

Studierapporten var en planerad interimanalys. De flesta patienter fortsätter behandlingen i ytterligare två år, sedan följer två års ytterligare uppföljning. Resultaten kommer att rapporteras årsvis till de regulatoriska myndigheterna.

Den exakta mekanismen för specifik immunterapi är inte känd. Det är dock rimligt att anta att sublingual och subkutan immunterapi, det vill säga behandling med tabletter och injektioner, verkar genom samma mekanism. Antagande stöds av att antikroppssvaret uppmätt i serum i Grazaxstudierna var dosberoende och att immunologiska data från två studier visade att Grazax 75 000 SQ-T tabletter och Alutard SQ *Phleum pratense* injektioner i låg underhållsdos (10 000 SQ,) gav ett tydligt och likartat antikroppssvar.

Hälsoekonomi

I enlighet med Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer är Alutard den relevanta jämförelsen.

Den grundläggande verkningsmekanismen för Grazax och Alutard är densamma och av det underlag som hittills föreligger är det rimligt att utgå från ett antagande om en likvärdig effekt.

Grazax är ett dyrare läkemedel än motsvarigheten Alutard, men patienten behöver inte uppsöka sjukvården lika många gånger som vid behandling med Alutard. Företaget har i sin analys utgått från att för behandlingen med Alutard behövs 39 sjukvårdsbesök och för Grazax fyra. Detta innebär att med sjukvårdskostnaderna för Alutard beräknade i överensstämmelse med svensk praxis blir de totala kostnaderna för de två behandlingarna nästan lika stora.

Kostnader för tre års behandling med Grazax respektive Alutard

	Grazax	Alutard
Läkemedelskostnad	32 208	7 500
Sjukvårdsbesök	2 500	18 455
Indirekta kostnader (produktionsbortfall, resor)	1 128	12 545
Totalt	35 836	38 500

Övrigt

Läkemedelsverket har i sin produktmonografi för Grazax följande sammanfattande värdering av läkemedlet:

Grazax är det första godkända perorala läkemedlet för specifik immunterapi av gräspollenallergi. Effekten under första pollensäsongen är måttlig och effektdata för mer än en pollensäsong saknas. Med den enkla, sublinguala administreringsformen är Grazax ett tillskott till behandlingsarsenalen. Frekventa biverkningar av allergisk natur, framför allt från munhåla och svalg, och det faktum att behandlingen bör inledas fyra månader före pollensäsongen är nackdelar. Jämförande studier med subkutan specifik immunterapi vid gräsallergi saknas.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden förordat att Grazax ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp ser Grazax som ett intressant nytillskott till terapin. Sannolikt finns en grupp av patienter där behandlingen kan anses var kostnadseffektiv och värdefull.

Gruppen ser att det kan bli svårt att avgränsa användningen till de patienter som företaget räknat kostnadseffektivitet på. Det är sannolikt så att den majoritet av patienter som har flera andra inslag i sin allergi inte kommer att uppleva samma goda nytta som de med enbart gräsallergi. Det är viktigt att i marknadsföring vara tydlig med att läkemedlet endast är av nytta vid gräsallergi.

Det är därför viktigt att följa upp om användningen överskrider det beräknade antalet patienter och diskutera eventuella effekter på kostnadseffektiviteten.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggning med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

För personer med gräspollenallergi är behandlingsalternativet i första hand symtomatisk behandling med antihistaminer och glukokortikoider. Om den symtomatiska behandlingen inte ger en tillfredsställande resultat kan, enligt Läkemedelsverkets rekommendationer, allergivaccination övervägas.

Hittills har denna vaccination skett genom att patienten under tre års tid fått behandling genom injektion av allergen, huvudsakligen i form av läkemedlet Alutard. Behandlingen innebär att patienten vid ett stort antal tillfällen under de tre till fem år som behandlingen pågår måste uppsöka sjukvården

Den grundläggande verkningsmekanismen för Grazax och Alutard är densamma och av det underlag som hittills föreligger finner Läkemedelsförmånsnämnden att det är mest rimligt att

utgå från ett antagande om en likvärdig effekt vid behandling med respektive läkemedel. Från den utgångspunkten kan den hälsoekonomiska analysen begränsas till en ren kostnadsjämförelse.

Grazax ges som en tablett som tas dagligen i tre års tid och patienten kan med undantag av den första tablett, som ska tas under läkarövervakning, på egen hand genomföra behandlingen. Under de tre år som behandlingen med Grazax pågår blir antalet sjukvårdsbesök begränsat. Vinsten av det begränsade antalet sjukvårdsbesök – minskade direkta och indirekta kostnader – får antas kompensera för att den rena läkemedelskostnaden blir väsentligt högre med Grazax i jämförelse med Alutard.

Sammanfattningsvis förefaller det som Grazax skulle kunna ha en likvärdig effekt jämfört med Alutard, samtidigt som de högre läkemedelskostnaderna för Grazax förmodligen kompenseras genom färre läkarebesök. Vid en sådan bedömning anser Läkemedelsförmånsnämnden att Grazax uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas

Som alltid med nya läkemedel som inte utvärderats i långtidsprövningar eller i klinisk praxis råder en ganska stor osäkerhet om behandlingseffekterna av läkemedlet. Det är visserligen rimligt att anta att effekterna av Grazax och Alutard, som verkar genom samma mekanism, därmed skulle kunna vara likvärdig med avseende på förmågan att utveckla tolerans mot gräspollen. För att kunna bedöma om Grazax ger en långtidseffekt motsvarande den som Alutard ger krävs emellertid en långtidsuppföljning av patienter som behandlats med Grazax. Företaget genomför nu en sådan studie. Resultat från hela uppföljningstiden kommer först under slutet av år 2010. Företaget ska därför åläggas att senast vid utgången av 2010 komma in med ett underlag som visar långtidseffekterna av Grazax. Företaget ska också lämna in en ny hälsoekonomisk analys baserad på medicinsk effekt och kostnader för läkemedlet i klinisk praxis.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark (skiljaktig), specialist i allmänmedicin Malin André (skiljaktig), professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, specialist i allmänmedicin Bengt Silfverhielm, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Anders Wessling.

Axel Edling

Anders Wessling

Löfmark och André var skiljaktiga och anförde:

Vi anser inte att Grazax uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen (2002:60) om läkemedelsförmåner m.m. för att få ingå i läkemedelsförmånerna till det pris företaget begär.

De studier företaget presenterat sträcker sig över en enda pollensäsong vilket är i minsta laget för detta mycket vanliga och besvärliga men relativt ofarliga tillstånd. Studierna jämför Grazax med placebo vilket strider mot Helsingforsdeklarationen (§29), som stipulerar att jämförelser ska ske med "de idag förekommande metoderna i fråga om fördelar, risker och olägenheter". I detta fall kan jämförelser ske med såväl förebyggande och symtomlindrande behandling, som med traditionell hyposensibilisering. Inget av detta är gjort och det är enligt vår mening inte tillräckligt att man kunnat påvisa "surrogatvariabler", som stödjer en hypotes att Grazax skulle ha likvärdig effekt som hyposensibilisering. Det finns vidare oklarheter beträffande biverkningar och följsamhet med Grazax. I detta fall skulle man inom loppet av några få år mycket väl kunna påvisa en reell och långsiktig effekt med hjälp av randomiserade och kontrollerade studier där jämförelser sker med adekvat och gängse behandling.

Prisskillnaden gentemot symtomatisk behandling är avsevärd och företaget har inte visat att Grazax har bättre effekt än sådan behandling. Det är därför inte motiverat att ha Grazax som ett alternativ inom förmånerna när symptomatisk behandling inte ger tillräckligt god effekt. Även om behandling med Grazax är kostnadsneutral i förhållande till hyposensibilisering med Alutard har företaget inte heller visat att Grazax har likvärdig effekt med sådan behandling.