

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Aitmyte (allergen- extrakt)

Utvärderad indikation

Aitmyte är avsett för ungdomar (12–17 år) och vuxna för behandling av måttlig till svår allergisk rinit eller rinokonjunktivit orsakad av allergi mot husdammskvalster, diagnosticerat genom anamnes och ett positivt sensibiliseringstest för husdammskvalster (pricktest och/eller specifikt IgE-test).

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Aitmyte
Aktiv substans	Allergenextrakt av husdammskvalster
ATC-kod	V01AA03
Beredningsform	Sublinguala resoribletter
Företag	Stallergenes
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-05-29
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Allergisk rinit eller rinokonjunktivit orsakad av husdammskvalster
Relevant jämförelsealternativ	Acarizax (allergenextrakt)
Antal patienter i Sverige	År 2020 behandlades omkring 1 600 patienter med allergen immunterapi mot husdammskvalster
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde (fullskalig försäljning)	Företaget uppskattar att [-----] patienter har behandlats till en läkemedelskostnad om [-----] kronor (AUP) år 2030.
Terapiområdets omsättning per år	12,5 miljoner kronor (AUP) för ATC-kod V01AA03

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Aitmyte, sublinguala resoribletter	3 × 100 RI och 28 × 300 RI	3 + 28 tabletter	940,67	1 005,73
Aitmyte, sublinguala resoribletter	300 RI	90 tabletter	2 401,39	2 495,67
Aitmyte, sublinguala resoribletter	100 RI	15 tabletter	119,53	166,37

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sonny Larsson (medicinsk utredare), Tobias Karlberg (medicinsk utredare), och Elin Borg (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 3581/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall**

- Allergisk rinit är den vanligaste formen av allergi och uppskattas drabba upp till en tredjedel av befolkningen. Symtom omfattar nästäppa, rinnsnuva, nysningar och klåda i näsa. Många upplever samtidigt allergisk konjunktivit med ögonirritation. Symtomen utlöses av en inflammation i slemhinnorna efter kontakt med en allergen.
- Aitmyte innehåller ett allergenextrakt från husdammskvalster och är avsett för allergen immunterapi, även tidigare kallat desensibilisering. Preparatet utgörs av *resoribletter* som ska smälta under tungan hos patienten i syfte att modifiera det immunologiska svaret på kontakt med ingående allergen.
- Kliniska studier har visat att behandlade patienter upplever lindrigare symtom och har färre dagar med användning av vid behovs-medicinering jämfört med placebo. I allmänhet tolererades Aitmyte väl även om lokala besvär i mun och svalg rapporterades ofta.
- Aitmyte tas, efter en initial dosupptrappning dag ett och två, från och med dag tre som en tablett under tungan dagligen under tre år.
- TLV bedömer att Acarizax är det relevanta jämförelsealternativet till Aitmyte. Acarizax innehåller också allergenextrakt från husdammskvalster, administreras på samma sätt och är det läkemedel som idag används vid sublingual allergen immunterapi för denna allergi i Sverige inom förmånen.
- Utifrån resultaten från den Bucheranalys företaget kommit in med bedömer TLV att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten för Aitmyte och Acarizax är jämförbar vid behandling av rinit och rinokonjunktivit orsakade av husdammskvalster.
- Ansökt AUP för Aitmyte är 1 005,73 kronor för en startförpackning för 30 dagars behandling och 2 495,67 kronor för en förpackning om 90 tabletter som används vid underhållsbehandling.
- I den kostnadsjämförelse företaget kommit in med inkluderas endast läkemedelskostnader då övriga kostnader antas vara identiska med Acarizax.
- Enligt TLV:s kostnadsjämförelse är behandling med Aitmyte kostnadsbesparande i jämförelse med Acarizax och TLV bedömer att kostnaden är rimlig.
- Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Aitmyte ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Allergisk rinit eller rinokonjunktivit orsakad av husdammskvalster.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	2
2	Hälsoekonomi	6
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	7
2.2	Budgetpåverkan.....	7
3	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	7
3.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	7
3.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	8
4	Regler och praxis.....	9
4.1	Den etiska plattformen	9
4.2	Författningstext m.m.	9
5	Sammanvägning.....	9
6	Referenser.....	10
	Bilagor	11
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	11

1 Medicinskt underlag

1.1 Allergisk rinit eller rinokonjunktivit orsakad av husdammskvalster

Den medicinska sammanfattningen är i huvudsak sammanställd från en tema-artikel i Läkartidningen [1], Svensk förening för allergologiska rekommendationer vid allergen immunterapi [2], och Internetmedicin [3]. Informationen i dessa källor bedöms följa de internationella riktlinjerna *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), vilka senast utvärderades 2020 [4].

Allergisk rinit med eller utan rinokonjunktivit drabbar, oavsett orsak, uppskattningsvis en femtedel till en tredjedel av Sveriges befolkning. Sjukdomen kan debutera redan under småbarnsåren och kvarstå även efter 60 års ålder. Besvären avtar ofta med åldern. Symtomen inkluderar exempelvis nästäppa, rinnsnuva, nysningar och klåda i näsa och ögon. Sjukdomen kan även inkludera eller progrediera till allergisk astma. De vanligaste orsakerna till ihållande besvär är allergi mot husdammskvalster eller pälsdjur.

Förekomsten av husdammskvalster varierar i Sverige och är vanligare i de södra än i de norra delarna av landet. Enligt data från Danmark kan den epidemiologiska förekomsten av husdammskvalsterallergi sannolikt uppskattas till sju procent av allergisk rinit i de södra delarna av Sverige. Diagnosen ställs baserat på noggrann anamnes och bekräftelse på koppling mellan symptom och specifikt allergen genom pricktest eller IgE-analys.

1.2 Läkemedlet

Aitmyte innehåller standardiserat allergenextrakt från husdammskvalster av arterna *Dermatophagoides pteronyssinus* och *Dermatophagoides farinae* i lika delar standardiserat till 300 RI¹. Läkemedlet erhöles genom decentraliserad procedur (referensland Tyskland) godkännande av Läkemedelsverket den 5 augusti 2021.

1.2.1 Indikation

Aitmyte är avsett för ungdomar (12–17 år) och vuxna för behandling av måttlig till svår allergisk rinit eller rinokonjunktivit orsakad av allergi mot husdammskvalster, diagnostiserat genom anamnes och ett positivt sensibiliseringstest för husdammskvalster (pricktest och/eller specifikt IgE-test).

1.2.2 Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen är inte fullt klarlagd. Det immunologiska svaret på allergen immunterapi beror åtminstone delvis på en ökning av allergenspecifika IgG₄-antikroppar som genom konkurrans med IgE-antikroppar om bindningen till allergener minskar aktiveringen av immunceller och därmed kliniska symptom.

1.2.3 Dosering/administrering

Aitmyte är avsett att förskrivas åt patienter med dokumenterad diagnos och initieras av läkare med erfarenhet av behandling av allergisjukdomar.

Efter dosupptrappning (dag 1 en resoriblett 100 RI, dag 2 två resoribletter 100 RI vid samma tillfälle, dag 3 en resoriblett 300 RI) tas en resoriblett 300 RI dagligen. Den första resoribletten av Aitmyte bör tas under övervakning av läkare och patienten bör övervakas i minst 30 minuter.

Enligt behandlingsrekommendationerna används en behandlingstid på tre år för att uppnå

¹ RI (reaktivitetsindex): Enheten RI har definierats för att mäta allergeniciteten av ett allergenextrakt. Allergenextraktet innehåller 100 RI/ml när det, vid ett pricktest med hjälp av en Stallerpoint®, uppstår en svullnad med en diameter på 7 mm hos 30 patienter som är känsliga för denna allergen (geometriskt medelvärde). Hudens reaktivitet hos dessa patienter bekräftas samtidigt genom ett positivt pricktest för antingen 9 % kodeinfosfat eller 10 mg/ml histaminidihydroklorid [5].

sjukdomsmodifierande effekt av allergenspecifik immunterapi vid symptom orsakade av husdammskvalster [2]. Utsättning av behandlingen bör övervägas om ingen förbättring av symptom observerats under det första behandlingsåret.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationerna i Sverige [1,2] bedöms överensstämma med de internationella riktlinjerna *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA, senast utvärderade 2020) [4]. Vid lindriga symptom rekommenderas peroral antihistamin. Vid mer omfattande eller långvariga besvär rekommenderas nasal glukokortikoid. Om inte tillfredställande behandlingseffekt uppnås kan nasal glukokortikoid och antihistamin kombineras. Ger symptomatisk behandling inte önskad effekt och pricktest eller IgE-analys bekräftar samband med husdammskvalsterallergen rekommenderas att överväga behandling med allergen immunterapi.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger i sin ansökan att jämförelsealternativet till Aitmyte bör vara Acarizax eftersom det är den idag enda förekommande behandlingen i Sverige för sublingual (som läggs under tungan) immunterapi vid husdammskvalsterallergi. Acarizax innehåller allergenextrakt av husdammskvalster och är indicerat för samma patientgrupp som Aitmyte. Det är det enda läkemedlet för allergen immunterapi för symptom orsakade av husdammskvalster som ingår i förmånssystemet i Sverige. År 2020 såldes inom förmånen drygt 4 400 förpackningar Acarizax till en kostnad om cirka 11 miljoner kronor [6].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Acarizax är det relevanta jämförelsealternativet till Aitmyte. Acarizax är det enda läkemedel för sublingual immunterapi vid allergi mot husdammskvalster som används inom läkemedelsförmånen idag.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekten och säkerheten av sublingual behandling med allergenextraktet i Aitmyte hos patienter med allergisk rinit och/eller rinokonjunktivit inducerad av husdammskvalster, med eller utan kontrollerad astma, undersöktes i två pivotala dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier (en fas II/III och en fas III) [7,8].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
VO57.07 Bergmann et al., 2014 [7]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II/III-studie Allergen i dos 300 eller 500 RI som sublinguala tabletter gavs under 12 månader och de bestående effekten utvärderades under de följande 12 månaderna	Placebo	509 [412 fullt utvärderade] vuxna (18–50 år) patienter med klinisk diagnos av husdammskvalsterinducerad allergi bekräftad med pricktest och specifika IgE-antikroppar	Minskning av rinitssymtomen nysningar, nasal klåda och ögonirritation för 500 RI jämfört med placebo, och för nysningar, nasal klåda och nästäppa för 300 RI Ökning med en faktor 2–3 av specifika IgG ₄ antikroppar jämfört med placebo

SL75.14 Demoly et al., 2021 [8]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie Allergen i dos 300 RI som sublinguala tabletter gavs under 12 månader	Placebo	1607 [1262 utvärderade] ungdomar och vuxna (12–65 år) med läkardiagnostiserad husdammskvalsterinducerad allergi, bekräftad med pricktest och specifika IgE-antikroppar	Minskning av samtliga rinitsymtom och användning av vid behovsläkemedel jämfört med placebo Förbättrad livskvalitet
---------------------------------------	--	---------	--	--

Metod

Båda studierna, VO57.07 [7] och SL75.14 [8], var randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade där behandling med allergenextrakt av husdammskvalster administrerades sublinguallt under tolv månader. Inkluderade patienter hade en läkarverifierad klinisk diagnos på måttlig till svår allergisk rinit associerad med husdammskvalster sedan minst tolv månader, ett positivt pricktest och titrar av IgE som bekräftade sensitisering för kvalster av arterna *D. pteronyssinus* och *D. farinae*.

Studien VO57.07 var en fas II/III-studie där två olika styrkor, tabletter om 500 respektive 300 RI, jämfördes mot placebo. Av 509 inkluderade patienter erhöll 170 patienter behandling med 300 RI tabletter och placebo-gruppen bestod av 170 patienter. Fas III-studien SL75.14 inkluderade 1 607 patienter varav 802 behandlades med tabletter om 300 RI och 805 patienter ingick i placebo-gruppen.

Primärt utfallsmått utgjorde förändringen i medelvärdet av poängsumman för fyra olika rinitsymtom – nysningar, rinnsnuva, klåda i näsan samt nästäppa. Dessa graderades av patienterna dagligen under utvärderingsperioderna på en fyrgradig skala (0 = inga besvär, 1 = små besvär, 2 = måttliga besvär, respektive 3 = svåra besvär) och justerades utifrån eventuell läkemedelsanvändning. I studien SL75.14 adderades symtampoängen med den högst uppnådda läkemedelspoängen för läkemedelsanvändning (0 = inga allergiläkemedel, 1 = användning av antihistamin, 2 = användning av kortikosteroidnässpray, och 3 = användning av perorala kortikosteroider) för varje dag. I studien VO57.07 justerades den dagliga poängsumman om patienten använde läkemedel genom att det högsta värdet av innevarande och föregående dygn användes för ”läkemedelsdygnet”, samt att samma process och utvärdering användes dygnet efter användningen.

Sekundära utfallsmått som analyserades var data för de enskilda symtomen, läkemedelsanvändning, livskvalitet och biverkningsförekomster. I studien VO57.07 analyserades även förändringen av antikroppstitrar för IgE och IgG₄ specifika för husdammskvalster.

Resultat

I båda studierna resulterade behandling med Aitmyte i lindrigare eller färre symtom och minskad symtomatisk läkemedelsanvändning jämfört med placebo. Den justerade poängen som använts som primärmått reducerades med 18 procent och 17 procent jämfört mot placebo för patienterna som fått behandling med 300 RI per dag. I studien VO57.07 visades även en ökning av husdammskvalsterspecifika IgG₄-antikroppar och SL75.14 rapporterade en förbättrad livskvalitet utifrån *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*.

Biverkningar

Biverkningarna som har rapporterats i de pivotala studierna och i produktresumén är främst relaterade till lokala reaktioner vid appliceringsstället. Mycket vanliga besvär som rapporterats är klåda i munnen, ödem i munnen, halsirritation och klåda i öronen. Besvären var i regel lindriga till måttliga och minskade över de första månaderna av behandlingen.

Vid allergen immunterapi går det inte att utesluta en risk för allvarliga allergiska reaktioner. I studien SL75.14 rapporterades fyra allergiska reaktioner där adrenalininjektioner administrerats. Av dessa bedömdes endast två vara relaterade till själva användningen av allergenextrakt

från husdammskvalster. Baserat på patientgruppens storlek och medelvärdet av antalet behandlingsdagar uppskattades risken för allvarliga allergiska reaktioner till ungefär 1 på 120 000 administreringar [8]. Inga fall av adrenalinkrävande allergiska reaktioner förekom i studien VO57.07 [7].

TLV:s bedömning: Utifrån resultaten från kliniska studier bedömer TLV att behandling med Aitmyte minskar rinit- och rinokonjunktivitsymtom samt symtomatisk läkemedelsanvändning för ungdomar och vuxna med husdammskvalsterallergi.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har inkommit med en systematisk litteraturgenomgång baserad på information från den publicerade systematiska översikten över allergen immunterapi av Dhami och medarbetare [9], kompletterad med sökningar för tillkomna dubbelblinda, randomiserade kliniska studier under perioden [-----]. Studier vars inklusionskriterier motsvarar indikationen för Aitmyte, rapporterade kliniska symtom på rinit eller rinokonjunktivit och symtomatisk läkemedelsanvändning, samt jämförde resultaten mot placebo eller annan allergen immunterapi selekterades för databehandling. Totalt identifierades [----] studier av sublingual allergen immunterapi vid husdammskvalsterallergi varav [---] studier innehöll tillräcklig information för att utvärdera effekten, se tabell 2.

Tabell 2 Sammanfattning av studierna inkluderade i den indirekta jämförelsen

Studie	Studiedesign	Prövningsområde	Studie-population
Aitmyte			
[-----] [-----] -----]	[-----] -----] [-----] -----] -----]	[-----]	[-----] -----] -----] -----] -----]
[-----] -----] [-----] -----]	[-----] -----] [-----] -----]	[-----]	[-----] -----] -----] -----] -----]
[-----] -----] [-----] -----]	[-----] -----] [-----] -----]	[-----]	[-----] -----] -----] -----] -----]
[-----] [-----] -----]	[-----] -----] [-----] -----] -----]	[-----] -----]	[-----] -----] -----] -----] -----]
Acarizax			
[-----] [-----] -----]	[-----] -----] [-----] -----] -----]	[-----]	[-----] -----] -----] -----] -----]
[-----] -----] [-----] -----]	[-----] -----] [-----] -----] -----]	[-----]	[-----] -----] -----] -----] -----]

Det saknas direkta jämförelser mellan Aitmyte och Acarizax. Företaget har därför använt de identifierade studierna från den systematiska litteraturgenomgången och gjort en indirekt jämförelse (Bucher analys) baserad på rapporterade symtom- och läkemedelspoäng (användningen av vid behovs-läkemedel). Resultaten i form av den standardiserade medelskillnaden (SMD: medelskillnaden i symtom- respektive läkemedelspoäng delad med respektive standardavvikelse för att justera användningen av olika definitioner av poängen) för respektive analys presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Sammanfattning över standardiserad medelskillnad (SMD) från den indirekta jämförelsen

Analys	Outcome	Aitmyte vs placebo (95% CI)	Acarizax vs placebo (95% CI)	Aitmyte vs Acarizax (95% CI)
Primär analys för hela studiepopulationen, både ungdomar och vuxna	Symtom-poäng	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]
	Läkemedels-poäng	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]
Subgruppsanalys för enbart vuxna	Symtom-poäng	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]
	Läkemedels-poäng	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]
Subgruppsanalys för ungdomar och vuxna diagnosticerade med provokationstest	Symtom-poäng	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]
	Läkemedels-poäng	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]	[—] [—————] [—————]

TLV:s diskussion

Då direkt jämförande studier saknas så baseras TLV:s bedömning på den Bucheranalys företaget kommit in med. I den primära analysen visar Aitmyte och Acarizax statistiskt signifikanta resultat avseende både färre eller lindrigare symtom och minskad användning av vid behovs-läkemedel jämfört med placebo. Däremot visar analysen inte på någon signifikant skillnad mellan de två läkemedlen. Subgruppsanalyserna är i huvudsak överensstämmande med den primära analysen men statistisk signifikans är inte uppnådd jämfört mot placebo avseende användning av vid behovs-läkemedel för vuxna behandlade med Aitmyte eller i analyserna för patienter som diagnosticerats med provokationstest.

Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevis-värde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med större osäkerheter. TLV bedömer att det finns skillnader i de ingående studierna i Bucheranalysen, vilket kan påverka resultaten. Utöver skillnaderna i definitioner av symtom- och läkemedelspoäng, finns skillnader i andelen mono- och polysensitiserade deltagare i studierna. I VO57.07 och SL75.14 är endast hälften av deltagarna polysensitiserade jämfört med andelar om cirka [-----] i övriga studier. För Aitmyte inkluderar en av studierna, [-----], en stor andel [-----] vilka inte ingår i indikationen. Detta avspeglas dock i viktningen av studien i den sammanvägda analysen. Studierna avspeglar också endast effekterna efter behandling under ett år.

TLV:s bedömning: Med det underlag TLV tagit del av bedömer TLV att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten av Aitmyte och Acarizax är jämförbar vid allergen immunterapi för husdammskvalsterallergi hos ungdomar och vuxna.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse för Aitmyte i jämförelse med Acarizax. Företaget anger att övriga kostnader utöver läkemedelskostnader inte skiljer sig åt. I företagets grundscenari analyseras patienter inom den godkända indikationen. Samtliga patienter antas fullfölja behandling med Aitmyte och Acarizax utan behandlingsvbrott.

Företagets ansökta pris för Aitmyte för en förpackning om tre tabletter (100 RI) och 28 tabletter (300 RI) är 1 005,73 kronor (AUP), vilket motsvarar en läkemedelskostnad på 33,52 kronor per patient och dag. Företagets ansökta pris för Aitmyte för en förpackning om 90 tabletter (300 RI) är 2 495,67 kronor (AUP), vilket motsvarar en läkemedelskostnad på 27,73 kronor per patient och dag.

Det finns även en mindre förpackning om 15 tabletter (100 RI) avsedd att användas för en långsammare dosökning upp till underhållsdosering i fall där läkaren bedömer att detta är nödvändigt. Företagets ansökta pris för denna förpackning är 166,37 kronor (AUP), vilket vid användning för normal startbehandling skulle motsvara 27,73 kronor per patient och dag under sex dagar.

I sitt grundscenari räknar företaget med att en patient startar Aitmyte-behandlingen med en startförpackning för de första 30 dagarna och sedan övergår till förpackningen med 90 tabletter för underhållsbehandling. Den totala läkemedelskostnaden med Aitmyte blir 30 538 kronor för en behandling under tre år. Företaget jämför den totala läkemedelskostnaden under behandlingstiden (tre år) för Aitmyte respektive Acarizax.

Acarizax doseras utan upptrappning av dosen med en tablett per dag. På den svenska marknaden förekommer parallellimport av Acarizax och företaget har beräknat behandlingskosten för Acarizax utifrån de billigaste parallelimporterade förpackningarna (priser kontrollerade 2021.10.04). I företagets jämförelser kostar en förpackning om 30 tabletter 1 041,19 kronor (AUP), vilket motsvarar en läkemedelskostnad på 34,71 kronor per patient och dag, och en förpackning om 90 tabletter kostar 2 673,77 kronor (AUP), vilket motsvarar en läkemedelskostnad på 29,71 kronor per patient och dag. Baserat på dessa priser och samma antagande om förpackningsanvändning som för Aitmyte blir den totala läkemedelskostnaden med Acarizax 32 681 kronor per patient för en behandling under tre år.

I företagets grundscenari är läkemedelskostnaden för en behandling med Aitmyte lägre än för Acarizax och innebär en kostnadsbesparing om cirka 2 100 kronor per patient som genomför hela den treåriga behandlingen.

Företaget anger även att eftersom jämförelsealternativet Acarizax inte startar med en dosupp-trappning skulle en behandling med Acarizax kunna genomföras enbart med förpackningar om 90 tabletter, vilket ger en lägre total läkemedelskostnad om cirka 32 500 kronor för en behandling.

Företaget har också beräknat hur en sänkning av behandlingsföljsamheten till 70 procent påverkar läkemedelskostnaderna.

Dessa scenarier presenteras i tabell 4 och visar att behandling med Aitmyte är kostnadsbesparande.

Tabell 4 Resultat i företagets alternativa scenarier.

Alternativa scenarier	Aitmyte	Acarizax	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad enbart förp. 90 tabl. av Acarizax	30 538 kr	32 531 kr	- 1 993 kr
Följsamhet 70%	21 678 kr	23 189 kr	- 1 511 kr

TLV:s bedömning:

TLV bedömer i likhet med företaget att vårdkostnader och resursutnyttjande för Aitmyte kan betraktas som identiska med jämförelsealternativet Acarizax och presenterar därför en kostnadsjämförelse mot Acarizax.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Kostnader för läkemedlet

TLV jämför läkemedelskostnader gentemot AUP för originalläkemedel vilket innebär en marginell skillnad gentemot företagets kostnadsjämförelser. TLV:s använda läkemedelskostnad och jämförelser presenteras i tabell 5 och 6.

Tabell 5 Läkemedelskostnader för Aitmyte och jämförelsealternativet Acarizax.

Läkemedel	Förpackningsstorlek och styrka	Kostnad per förpackning (AUP)	Pris per dag	Läkemedelskostnad per behandling
Aitmyte	3 st resoribletter à 100 RI och 28 st resoribletter à 300 RI	1 005,73 kr	33,52 kr	30 538 kr
Aitmyte	90 st resoribletter à 300 RI	2 495,67 kr	27,73 kr	
Acarizax	30 st frystorkade tabletter à 12 SQ	1 042,21 kr	34,74 kr	32 695 kr
Acarizax	90 st frystorkade tabletter à 12 SQ	2 674,89 kr	29,72 kr	

Tabell 6 Resultat i TLV:s jämförelse med priset för originalläkemedlet.

Scenarier	Aitmyte	Acarizax	Ökning/minskning
Grundscenario	30 538 kr	32 695 kr	- 2 157 kr
Läkemedelskostnad enbart förp. 90 tabl. av Acarizax	30 538 kr	32 544 kr	- 2 006 kr
Följsamhet 70%	21 678 kr	23 199 kr	- 1 521 kr

TLV:s bedömning: Till ansökt AUP bedöms läkemedelskostnaderna för Aitmyte vara lägre än läkemedelskostnaderna för Acarizax.

2.2 Budgetpåverkan

Företaget bedömer att totalt [-----] patienter kommer genomgå en komplett behandling med Aitmyte fram till 2030. Baserat på företagets ansökta AUP innebär detta en läkemedelskostnad om cirka [-----] kronor. Detta skulle motsvara en marknadsandel om [-] procent baserat på antal patienter som behandlades med Acarizax enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister 2020 [6].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den potentiella patientpopulationen är större än den som företaget anger och att fullskalig försäljning har underskattats. Aitmyte förväntas ta andelar av befintlig marknad.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Inga utvärderingar av sublingual allergen immunterapi vid husdammskvalsterallergi från andra myndigheter har identifierats. NICE har i januari 2022 initierat en utvärdering av Aitmyte och Acarizax, då det saknas nationella rekommendationer och riktlinjer i Storbritannien.

3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 7. Företagets uppgifter om priser och subvention i andra länder.

Land	Subvention	Förpackning	Subventionsdatum	Pris (EUR)
[]	[]	[]		[]
	[]	[]		[]
		[]		[]
[]	[]	[]		[]
	[]	[]		[]
	[]	[]		[]
		[]		[]
[]	[]	[]	[]	[]
		[]	[]	[]
		[]	[]	[]
[]	[]	[]		[]
	[]	[]		[]

4 Regler och praxis

4.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen – att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5 Sammanvägning

Enligt behandlingsrekommendationer kan allergen immunterapi övervägas för patienter med måttliga till svåra besvär av sin allergi som inte får tillräcklig effekt av symtomatisk behandling.

För behandling av husdammskvalsterorsakad allergisk rinit och rinokonjunktivit används för den absoluta majoriteten av patienterna sublingual behandling med Acarizax [6]. Acarizax ingår i läkemedelsförmånerna. TLV bedömer att Acarizax är det relevanta jämförelsealternativet.

Allergenextraktet i Aitmyte har i kliniska studier visats vara statistiskt signifikant bättre än placebo avseende kliniska symtom på rinit och rinokonjunktivit samt minskad användning av läkemedel för symtomatisk behandling.

Det finns inga direkt jämförande kliniska studier mellan Aitmyte och jämförelsealternativet Acarizax. TLV:s bedömning baseras därför på den indirekta jämförelse i form av en Bucher-analys som företaget kommit in med. Den indirekta jämförelsen visar att effekten i förhållande till placebo och efter behandling under ett år med allergenextrakten i Aitmyte och Acarizax är jämförbar. Mot bakgrund av detta utgår TLV från att effekten mellan Aitmyte och Acarizax är jämförbar vid måttlig till svår allergisk rinit och rinokonjunktivit orsakad av husdammskvalster.

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för en behandling med Aitmyte jämförs med Acarizax under antagandet att övriga kostnader och resursutnyttjanden är identiska. För en genomförd behandling under tre år uppgår läkemedelskostnaden till ansökt AUP för Aitmyte till cirka 30 500 kronor per patient. Motsvarande läkemedelskostnad till fastställt AUP för Acarizax är cirka 32 700 kronor. Användning av Aitmyte ger en kostnadsbesparing om cirka 2 100 kronor per behandling jämfört med Acarizax.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för användning av Aitmyte är rimlig och att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Aitmyte ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

6 Referenser

- [1] M. Holmström, Å. Davidsson och J. Hellgren, "Allergisk rinit drabbar en tredjedel av befolkningen," *Läkartidningen*, 113: DSAS, 2016.
- [2] Svenska Föreningen för Allergologi, "Allergen immunterapi/AIT, rekommendationer för läkare och sjuksköterskor," 2019.
- [3] Internetmedicin. (2021, 2022-01-04). *Kvalsterallergi*. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/allergologi/kvalsterallergi/>
- [4] J. Bousquet, H.J. Schünemann, A. Togias, C. Bachert, M. Erhola, P.W. Hellings, *et al.*, "Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence," *J. Allergy Clin. Immunol.* 145: 70–80, 2020.
- [5] Läkemedelsverket, Produktresumé Aitmyte, 2021.
- [6] Socialstyrelsen, "Statistikdatabas för läkemedel," 2022.
- [7] K.-C. Bergmann, P. Demoly, M. Worm, W.J. Fokkens, T. Carrillo, A.I. Tabar, *et al.*, "Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis," *J. Allergy Clin. Immunol.* 133: 1608–1614, 2014.
- [8] P. Demoly, J. Corren, P. Creticos, F. De Blay, P. Gevaert, P. Hellings, *et al.*, "A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite–induced allergic rhinitis: An international, double-blind, placebocontrolled, randomized phase III clinical trial," *J. Allergy Clin. Immunol.* 147: 1020–1030, 2021.
- [9] S. Dhimi, U. Nurmatov, S. Arasi, T. Khan, M. Asaria, H. Zaman, *et al.* "Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis," *Allergy* 72: 1597–1631, 2017.
- [10] Y. Okamoto, S. Fujieda, M. Okano, Y. Yoshida, S. Kakudo och K. Masuyama, "House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis," *Allergy* 72: 435–443, 2017.
- [11] Y. Okamoto, S. Fujieda, M. Okano, H. Hida, S. Kakudo och K. Masuyama, "Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: a randomized trial in a pediatric population," *Pediatr. Allergy Immunol.* 30: 66–73.
- [12] P. Demoly, W. Emminger, D. Rehm, V. Backer, L. Tommerup och J. Kleine-Tebbe, "Effective treatment of house dust mite–induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial," *J. Allergy Clin. Immunol.* 137: 444–451, 2016.
- [13] Läkemedelsverket, Produktresumé Acarizax, 2021.
- [14] K. Okubo, K. Masuyama, T. Imai, K. Okamiya, B. S. Stage, D. Seitzberg, *et al.* "Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite–induced allergic rhinitis," *J. Allergy Clin. Immunol.* 139: 1840–1848, 2017.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.