

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Aitgrys (allergen- extrakt av gräspollen)

Utvärderad indikation

Behandling av allergisk rinit med eller utan konjunktivit orsakad av gräspollen hos vuxna, ungdomar och barn (över 5 års ålder) med kliniskt relevanta symtom som bekräftats av ett positivt hudtest och/eller en positiv titer av gräspollensspecifikt IgE.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut: **Bifall**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Aitgrys (allergenextrakt av gräspollen), sublinguala resoribletter, V01AA02
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter över 5 års ålder med allergisk rinit orsakad av gräspollen, i enlighet med den godkända indikationen. Cirka 8 500 patienter med allergisk rinit orsakad av gräspollen behandlades inom förmånerna med allergenspecifik immunterapi år 2022 (Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel)
Företagets prognostiserade försäljning	Cirka [-----] kronor år 2027 (AIP).
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2023-08-27

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Aitgrys resoribletter	100 RI + 300 RI	3 tabletter 100 RI, 28 tabletter 300 RI	851,72	915,00
Aitgrys resoribletter	300 RI	90 tabletter	2 287,99	2 380,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Emma Norrefalk (medicinsk utredare), Sofie Sjöborg (hälsoekonom) 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.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i likhet med företaget, att Grazax utgör relevant jämförelsealternativ till Aitgrys. Grazax är den enda allergenspecifika immunterapin vid gräspollenallergi som ingår i läkemedelsförmånerna idag.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer, med stöd av indirekt jämförelse (Bucher-analys), att effekten av Aitgrys är jämförbar med den för Grazax för behandling av gräspolleninducerad allergisk rinit med eller utan konjunktivit vid gräspollenallergi avseende kliniska symtom och symtomatisk läkemedelsanvändning.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Aitgrys och relevant jämförelsealternativ Grazax baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för behandling med Aitgrys vid ansökt AUP är lägre än läkemedelskostnaden för behandling med Grazax.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Aitgrys ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Allergisk rinit orsakad av gräspollen	1
3	Läkemedlet	2
3.1	Indikation	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering	2
Dosering		2
Administreringssätt		3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	5
6.1	Kliniska studier	5
7	Hälsoekonomi	12
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys	12
7.2	Kostnader	12
7.2.1	Dosering.....	12
7.2.2	Kostnader för läkemedlet	12
8	Resultat	14
8.1	Företagets kostnadsjämförelse	14
8.1.1	Resultatet i företagets kostnadsjämförelse	14
8.1.2	Företagets känslighetsanalyser	14
8.2	TLV:s kostnadsjämförelse	14
8.2.1	Osäkerhet i resultaten	14
8.3	Samlad bedömning av resultaten	15
9	Regler och praxis	15
9.1	Den etiska plattformen	15
9.2	Författningstext m.m.	15
10	Referenser	16
	Bilagor	19

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om generell subvention.

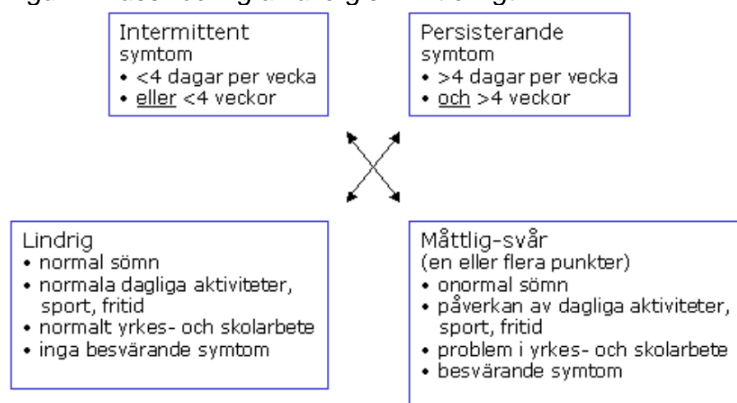
2 Allergisk rinit orsakad av gräspollen

Den medicinska sammanfattningen i avsnitt 2 och 4 är i huvudsak sammanställd från Svensk förening för allergologisk rekommendationer vid allergen immunterapi [1], Vårdguiden [2], Internetmedicin [3] och internationella riktlinjer från ARIA¹ (Allergisk Rinit och dess Inverkan på Astma), vilka senast utvärderades 2020 [4, 5].

Allergiska reaktioner uppstår då immunförsvaret reagerar på ämnen som normalt är ofarliga, men som, för en person med allergi, kan orsaka både milda och allvarliga besvär. Pollenallergi är en så kallad IgE-medierad allergi vilket innebär att immunförsvaret producerar IgE-antikroppar vid kontakt med allergenet². Detta resulterar i att specifika vita blodkroppar och blodceller aktiveras och frisätter ämnen (så som histamin, prostaglandiner, kininer och leukotriener) vilket bidrar till inflammation.

Allergisk rinit är en sjukdom med symtom i näsan, utlösta av en immunreaktion i näsans slemhinnor efter kontakt med allergen, såsom pollen. Sjukdomen debuterar oftast redan i skolåldern eller tidig vuxenålder och avtar med åldern. Symtomen omfattar rinnsnuva, progressiv nästäppa, klåda i näsa, svalg och/eller örontrumpet och nysningar. Allergisk rinit klassas, enligt riktlinjer från ARIA³ (Allergisk Rinit och dess Inverkan på Astma), både utifrån duration av symtom (intermittent eller persisterande) och svårighetsgrad (mild eller måttlig till svår) beroende på symtom och livskvalitet enligt figur 1.

Figur 1 Klassificering av allergisk rinit enligt ARIA



Många med allergisk rinit har samtidigt även allergisk konjunktivit (ögoninflammation). Typiska symtom vid allergisk konjunktivit är röda och rinnande ögon med besvärande klåda, ljuskänslighet och ibland svullna ögonlock.

Vid allergisk rinit och konjunktivit orsakad av pollenallergi är besvären säsongsbundna (det vill säga, besvären börjar under pollensäsongen). Gräspollensäsongen sträcker sig från mitten av maj ända till sent in på hösten. För de flesta är besvären som störst under högsommar, eftersom pollenhalten från gräs vanligen är som högst då. I värsta fall kan allergisymtom sträcka sig från april till oktober.

¹ ARIA: behandlingsriktlinjer för Allergisk Rinit och dess Inverkan på Astma. Utarbetat i samarbete med världshälsoorganisationen (WHO)

² Ett allergen är ett allergiframkallande ämne, det vill säga ett ämne som ger en allergisk reaktion.

Det finns ett starkt samband mellan allergisk rinit och astma. Allergisk astma utlöses då individen kommer i kontakt med ett ämne som ger överkänslighet. Genom att förebygga och behandla besvär av pollenallergi, minskar samtidigt risken för att utveckla eller förvärra astma.

Allergi kan i sällsynta fall ge upphov till allvarigare reaktioner så som anafylaxi (ett akut systemiskt och livshotande tillstånd) vilket kan ge andnöd, illamående, kräkningar och svullnade slemhinnor. Om en anafylaktisk reaktion uppstår krävs snabb behandling i form av en adrenalininjektion.

3 Läkemedlet [6]

Aitgrys är en sublingual immunterapi (SLIT) som innehåller allergenextrakt av gräspollen från hundäxing, sydvårbrodd, engelskt rajgräs, ängsgröe och timotej. Aitgrys tillhandahålls i styrkorna 100 RI⁴ respektive 300 RI per sublingual resoriblett.

Läkemedlet godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 24 januari 2023 genom en decentraliserad procedur med Tyskland som referensland.

3.1 Indikation

Aitgrys används för behandling av allergisk rinit med eller utan konjunktivit orsakad av gräspollen hos vuxna, ungdomar och barn (över 5 års ålder) med kliniskt relevanta symtom som bekräftats av ett positivt hudtest och/eller en positiv titer av gräspollensspecifikt IgE.

3.2 Verkningsmekanism

Allergenspecifik immunterapi med allergenextrakt syftar till att förebygga uppkomst av symptom genom att minska känsligheten för allergen. Genom upprepad administrering av det allergen som patienten är allergisk emot, uppnås en hämning av såväl den snabba som den fördröjda överkänslighetsreaktionen. Detta medför en minskad allergisk inflammation och därigenom mindre risk för såväl vävnadsförändring som progress av sjukdomen.

3.3 Dosering/administrering

Behandling med Aitgrys ska endast förskrivas av läkare med lämplig utbildning och erfarenhet av att behandla allergisjukdomar.

Dosering

Doseringen är densamma för ungdomar och barn från 5 år och uppåt som för vuxna. Efter dosupptrappning på tre dagar (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 ska intas under medicinsk tillsyn och patienten ska övervakas i 30 minuter. Därefter kan resoribletterna tas utan övervakning i hemmet.

Behandlingen ska påbörjas ungefär fyra månader innan pollensäsongen förväntas börja och pågå fram till dess att pollensäsongen är slut.

Internationella och europeiska riktlinjer (ARIA och EAACI⁵) anger en period på tre år vid behandling med allergen immunterapi (AIT) för att åstadkomma en sjukdomsmodifierande effekt [4, 7]. Om ingen förbättring observeras under första året av behandling finns ingen indikation för att fortsätta behandlingen.

⁴ RI (reaktivitetsindex): Enheten RI har definierats för att mäta allergeniciteten hos 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 histamindihydroklorid.

⁵ EAACI: the European Academy of Allergology and Clinical Immunology.

Administreringsätt

Resoribletten ska läggas under tungan och ligga kvar tills den lösts upp helt (minst en minut) innan den sväljs.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

En allergiutredning är en viktig utgångspunkt för att kunna ställa en korrekt diagnos och därmed hitta en lämplig behandling. Utöver genomgång av patientens symtom och utlösande faktorer finns olika sätt att diagnostisera allergi. Detta kan göras exempelvis med hjälp av något av följande:

- **Pricktest:** Används som komplement till anamnes vid utredning av IgE-förmedlad allergi. Testet utförs genom att misstänkta allergener droppas på armen. Huden prickas sedan med en lansett varpå en eventuell reaktion uppstår genom att huden börjar klia eller sväller upp. Får patienten en svullnad på tre millimeter i diameter bedöms pricktestet som positivt.
- **Phadiatop:** Ett blodprov för att undersöka förekomst av IgE-antikroppar mot en mix av de vanligaste luftvägsallergenen (lövträd, gräs, gråbo, hund, katt, häst, kvalster och mögel). Vid positivt utfall kan de ingående allergenen analyseras separat. Om patienten har relevanta symtom samt påvisade IgE-antikroppar bedöms patienten ha allergi.
- **Specifikt IgE:** Specifikt IgE för enskilt allergen är lämpligt vid till exempel en riktad misstanke mot husdjurs- eller pollenallergi.

Vid konstaterad allergi är rekommendationen i första hand att minska kontakt med det allergiframkallande ämnet. Om detta inte är möjligt, eller tillräckligt, rekommenderas farmakologisk behandling. Målet med behandling är att patienten ska bli så fri från besvär som möjligt och kunna utföra dagliga aktiviteter med bibehållen livskvalitet.

Exempel på vanliga symtomlindrande läkemedel vid allergi är antihistaminer, ögondroppar, nässpray samt olika typer av steroider. Läkemedel för behandling av allergisk rinit ges i de flesta fall intranasalt eller oralt. Läkemedlen har ingen långtidseffekt efter utsättandet och därför krävs underhållsbehandling vid persisterande sjukdom.

I Sverige är första linjens behandling av måttliga till svåra nasala symtom förknippade med allergisk rinit intranasala glukokortikoider. Vid otillfredsställande behandlingseffekt kan nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras. Vid terapivikt kan systemiska glukokortikoider ges som kortvarig behandling av allergisk rinit.

Ungefär tio procent av personer med allergisk rinit (allergisk snuva och nästäppa) har besvär som kvarstår trots behandling med symtomlindrande läkemedel. Vid avsevärda allergibesvär eller tillkomst av astmabesvär, trots adekvat medicinering och påvisad allergi bör AIT övervägas.

AIT administreras antingen som en subkutan injektion eller sublingual tablett. Vid subkutan immunterapi (SCIT) kan flera allergenextrakt ges vid samma tillfälle. Injektionerna ges, efter uppdosering, var 6:e vecka under tre års tid (5 år vid behandling mot bi och geting). Sublingual immunterapi (SLIT) finns i dagsläget endast tillgängligt för behandling av gräs⁶-, björk⁷- och kvalsterallergi⁸. Behandlingen pågår under tre års tid. Det rekommenderas att första tabletten tas under medicinsk övervakning (20-30 minuter).

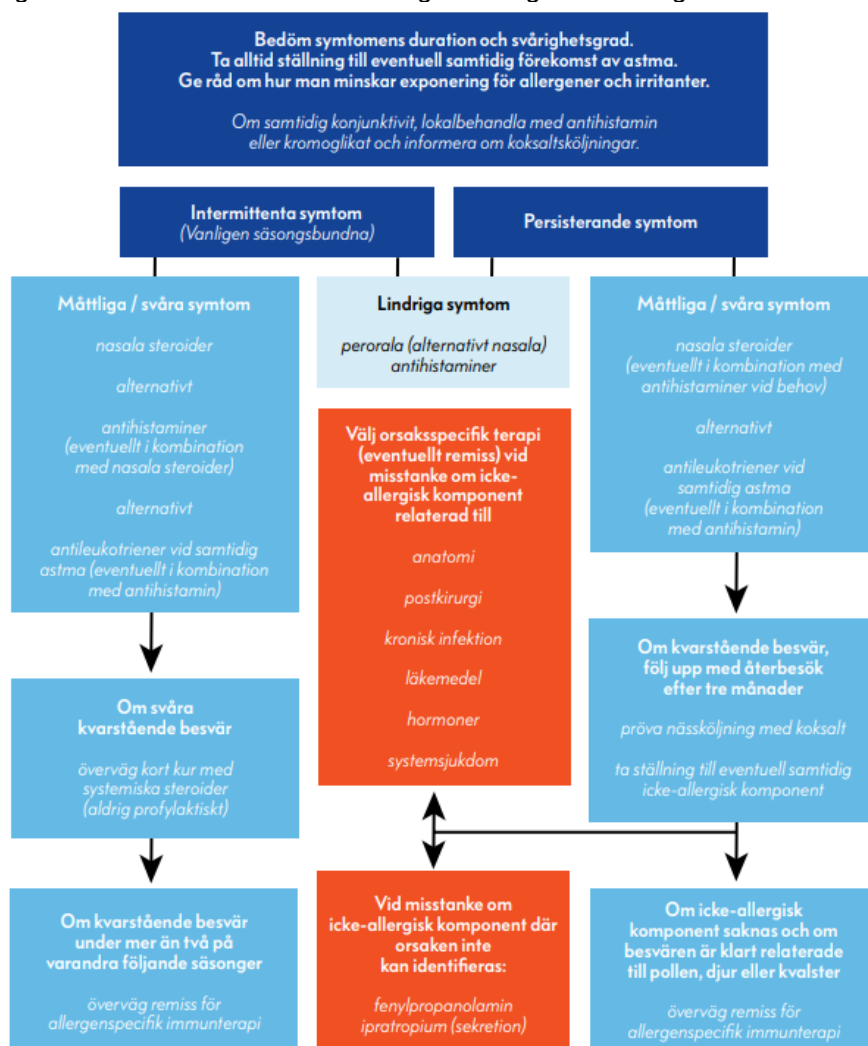
⁶ Grazax: allergenextrakt av gräspollen (*Phleum pratense*)

⁷ Itulazax: allergenextrakt av björkpollen (*Betula verrucosa*)

⁸ Aitmyte (tillhandahålls ej i dagsläget) och Acarizax: allergenextrakt av husdammskvalster (*Dermatophagoides farinae*)

Figur 2 visar ett flödesschema för behandling vid allergisk rinit enligt ARIA.

Figur 2 Flödesschema för behandling av allergisk rinit enligt ARIA.



5 Jämförelsealternativ

Företaget anger att relevant jämförelsealternativ till behandling med Aitgrys är Grazax. Motiveringen till valet av jämförelsealternativ är att Grazax är den enda SLIT för behandling av gräspollenallergi som tillhandahålls i Sverige idag.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, p. 3 bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

I Sverige finns det tre läkemedel innehållande allergenextrakt av gräspollen avsedda för behandling av allergisk rinit: Alutard SQ 5-gräs och Alutard SQ timotej, som båda är SCIT, och Grazax, som är en SLIT.

Det finns viss evidens för en något bättre effekt vid behandling med SCIT jämfört med SLIT. Subkutan administrering innebär dock samtidigt större risker för allvarliga allergiska reaktioner än de preparat som administreras sublinguallt [1]. Behandling med SCIT sker på specialistmottagning medan SLIT administreras av patienten själv i hemmet (första dosen sker under övervakning av sjukvårdspersonal). TLV har i tidigare ärenden för Grazax (dnr 1471/2006), Acarizax (dnr 4102/2015) och Itulazax (dnr 1639/2019) bedömt SCIT och SLIT som likvärdiga behandlingsalternativ. Vid tiden för utvärderingen av dessa ärenden fanns inga andra SLIT på marknaden som innehöll samma allergenextrakt som det SLIT som var föremål för utvärderingen. TLV valde därmed att jämföra respektive läkemedel med motsvarande SCIT.

Alutard ingick sedan början av 1990-talet i högkostnadsskyddet men företaget begärde utträde för dessa produkter 2013. Alutard omfattas således inte längre av läkemedelsförmånerna och försäljning sker i stort sett inom slutenvården.

Grazax omfattas av läkemedelsförmånerna sedan 2007 och bedömdes då utgöra det mer kostnadseffektiva alternativet i jämförelse med Alutard. Grazax har en förmånsbegränsning och subventioneras endast när bästa möjliga symtomdämpande behandling inte gett ett tillfredsställande resultat.

Grazax var den första sublinguala allergenspecifika immunterapin på marknaden som TLV utvärderade. I senare ärenden för sublinguala allergenspecifika immunterapier (Acarizax dnr 4102/2015 och Itulazax dnr 1639/2019) har TLV med liknande kliniskt underlag och pris som för Grazax beslutat om generell subvention. Förmånsbegränsningen för Grazax är förenlig med rekommenderad användning av AIT i klinisk praxis och bedöms därför inte ha någon betydelse för valet av jämförelsealternativ i det nu aktuella ärendet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att Grazax utgör relevant jämförelsealternativ till Aitgrys. Grazax är den enda allergenspecifika immunterapin vid gräspollenallergi som ingår i läkemedelsförmånerna idag. TLV har i en tidigare utvärdering bedömt att Grazax utgör det mer kostnadseffektiva alternativet i jämförelse med Alutard.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Den del av företagets underlag som avhandlar effekt och säkerhet för behandling med Aitgrys utgörs av fem randomiserade kontrollerade studier: VO34.04, VO52.06, VO53.06, VO61.08 och VO56.07A. Studieupplägg samt resultat för primärt och viktiga sekundära effektmått för respektive av dessa fem studier sammanfattas i tabell 1. Studie VO34.04 och VO52.06 låg till grund för marknadsgodkännande för Aitgrys.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier för Aitgrys

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall: Primärt effektmått
VO34.04 (NCT00367640) Didier et al (2007) [8] Horak et al (2009) [9] Didier et al (2007) [10]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter fas IIb/III-studie Intervention: -Aitgrys 100 IR (n=142) -Aitgrys 300 IR (n=136) -Aitgrys 500 IR (n=143) Uppföljningsperiod: 2 veckor efter avslutad behandling (1 pollensäsong).	Placebo (n= 148)	Vuxna patienter (n=628) i åldern 18 - 45 år med måttlig till svår säsongsbetonad gräspollenrelaterad rinokonjunktivit i minst 2 år, diagnos fastställd genom positivt SPT.	ARTSS reducerades signifikant vid behandling med Aitgrys 300 IR jämfört med placebo under högpollensäsong; p=0,0005.

VO52.06 (NCT00409409) Wahn et al (2009) [11] Halcken et al (2010) [12]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter fas III-studie Intervention: Aitgrys 300 RI (n=131) Uppföljningsperiod: Inte rapporterat	Placebo (n=135)	Barn och ungdomar (n=278) i åldern 5 - 17 år med ≥ 2 års historia av rinokonjunktivit inducerad av gräspollen tillsammans med fastställd diagnos genom positivt SPT	RCTSS: Behandling med Aitgrys 300 RI resulterade i en effektfördel jämfört med placebo på 39,3% i median (2,28 vs 4,08).
VO53.06 (NCT00418379) Didier et al (2013) [13] Didier et al (2015) [14]	Randomiserad, kontrollerad, dubbelblind fas III-studie Intervention: -Aitgrys 300 RI, start 4 mån innan pollensäsong (4M) (n=207) -Aitgrys 300 RI, start 2 mån innan pollensäsong (2M) (n=207) Uppföljningsperiod: 2 år efter avslutad behandling (under 3 på varandra följande säsonger).	Placebo (n= 219)	Vuxna öppenvårdspatienter (n=633) i åldern 18-50 år med gräspollenrelaterad allergisk rinokonjunktivit under de två senaste pollen-säsongerna, positiv specifik SPT och en slgE-värde på $\geq 0,70$ kU/L	AadSS: Studien visade en statistiskt signifikant effektfördel för behandling med Aitgrys 300 RI jämfört med placebo för AadSS vid den fjärde pollensäsongen (skillnad i medel LS på -1,14; p=0,0114 (4M) respektive -1,43; p=0,0019 (2M)).
VO61.08 (NCT00955825) Cox et al (2012) [15]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter fas III-studie. Intervention: Aitgrys 300 RI (n=233) Uppföljningsperiod: 6 månader	Placebo (n= 240)	Vuxna patienter (n=473) i åldern 18 – 65 år med gräspollenallergi och RCTSS ≥ 12 (på en skala från 0-18) under föregående pollen-säsong	DCS: Behandling med Aitgrys 300 RI resulterade i en statistiskt signifikant effektfördel jämfört med placebo (relativ minskning: -28.2%; [95% KI]: -43.4% till -13.0%; p=0.0003).
VO56.07A (NCT00619827) Horak et al (2009) [9] Baron-Bodo et al (2013) [16] Van Overtvelt et al (2011) [17]	Randomiserad, dubbelblind, parallellgrupps-, placebokontrollerad enkelcenter-studie. Intervention: Aitgrys 300 RI (n=45) Uppföljningsperiod: 2 veckor efter avslutad behandling (1 pollensäsong).	Placebo (n=44)	Vuxna patienter (n= 89) i åldern 18 - 50 år med gräspolleninducerad rinokonjunktivit i minst 2 år, positiv specifik SPT och en slgE-värde på $\geq 0,70$ kU/L vid screening.	ARTSS: Statistiskt signifikant lägre till fördel för Aitgrys 300 RI jämfört med placebo vid provokation efter 4 månaders behandling (4,85 vs 6,87).

AadSS: Average Adjusted Symptom Score; ARTSS: Average Rhinitis Total Symptom Score; DCS: daily combined score; RI: Index of reactivity; LS (least squares): Minsta kvadratmetoden⁹; slgE: specific immunoglobulin E; SPT: skin prick test, RCTSS: Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score.

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Aitgrys och Grazax har företaget valt att redovisa en indirekt jämförelse mellan dessa.

⁹ Least squares: En skattningsmetod där skattningsvärdena av ett antal parametrar i en statistisk analysmodell är de storlekar som minimeras summan av kvadraten på avvikelserna mellan de iakttagna värdena för en beroende variabel och de värden som modellen förutsätter.

Metod

Företaget har genomfört en systematisk litteraturundersökning (SLR) i linje med Cochranes metodik. Genom denna SLR, utifrån sökkriterier för studiepopulation och intervention i enlighet med aktuell ansökan, identifierades totalt sjutton studier. Tretton utav dessa ansågs, baserat på en genomförbarhetsbedömning, vara aktuella för indirekt jämförelse. De studier som identifierades för Aitgrys (n=5) var i enlighet med de fem studier som presenteras i tabell 1. Studier som valdes ut för Grazax (n=8) presenteras nedan i tabell 2. Samtliga av dessa tretton studier för Aitgrys respektive Grazax var randomiserade placebokontrollerade studier och varje effektmått analyserades med hjälp av en justerad indirekt jämförelse genom den frekventistiska Bucher-metoden.

Den indirekta jämförelsen baseras på effektmått för rapporterade symtom- och läkemedelspoäng (användningen av vid behovs-läkemedel) vid allergisk rinit. Oavsett skillnader i poängsystem mellan studierna var uppsättning av gräspolleninducerade symtom för allergisk rinit och typ av vid-behovs-läkemedel som användes i studierna detsamma.

Primära analyser inkluderar resultat från alla tretton studier, oavsett ålder för studiepopulationen eller använd diagnostisk metod. För dessa analyser erhöles data för Aitgrys-studierna (VO34.04, VO52.06, VO53.06, och VO61.08) från en senare publikation (Grouin et al; 2017) där man justerat genom att kontrollera för samma uppsättning kovariater i alla studier [18]. I utförda känslighetsanalyser erhöles Aitgrys-data dock från de primära publikationerna av studierna. Subgruppsanalyser utfördes för de studier som endast omfattade vuxna respektive för de studier som endast omfattade barn och ungdomar.

För att justera för skillnader i poängsystem mellan studierna, redovisas resultat för analyserade och utvärderade effektmått genom en standardiserad medelvärdeskillnad (SMD). Ett genomsnitt av poäng för respektive effektmått registrerades för både korttids- (under pågående behandling) och långtidsbehandling (minst 1 år efter avslutad behandling).

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier för **Grazax**

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall: primära effektmått
P08067 (NCT01385371) Maloney et al (2014) [19]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupp multicenter-studie Intervention: Grazax 75 000 SQ-T (n=752) Uppföljningsperiod: Inte rapporterat	Placebo (n=749)	Patienter (n=1 501) i åldern 5 - 65 år med en historia av gräspolleninducerad rinokonjunktivit med eller utan astma och som erhållit behandling under föregående säsong.	TCS (median): Grazax resulterade i en minskning (förbättring) med 23 % respektive 29 % (p<0,001) under hela-gräspollenssäsongen respektive vid högsäsong för gräspollen jmf med placebo.
GT-02 Durham et al (2006) [20]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupps, multicenter-studie Intervention: -Grazax 2 500 SQ-T (n=136) -Grazax 25 000 SQ-T (n=139) -Grazax 75 000 SQ-T (n=141) Uppföljningsperiod: Inte rapporterat	Placebo (n=150)	Vuxna patienter (n=875) i åldern 18-65 år med en klinisk historia av besvärande symtom av rinokonjunktivit under gräspollen-säsong i minst två år.	RSS: Studien visade en förbättring på 16% (p=0,0710) och en läkemedelspoäng på 28% (p=0,0470) till fördel för Grazax jämfört med placebo under gräspollenssäsongen som helhet. Motsvarande resultat under högsäsong för gräspollen var liknande: 16% (p= 0,0470) respektive 28% (p= 0,0390) till fördel för Grazax.

<p>GT-07 Dahl et al (2006) [21]</p>	<p>Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie.</p> <p>Intervention: Grazax 75 000 SQ-T (n=74)</p> <p>Uppföljningsperiod: Inte rapporterat</p>	<p>Placebo (n=40)</p>	<p>Vuxna patienter (n=114) i åldern 18 - 65 år med en klinisk historia av gräspolleninducerad rinokonjunktivit och måttlig till svår gräspolleninducerad astma i minst 2 år.</p>	<p>RSS (median): Studien visade en statistiskt signifikant skillnad mellan armarna på 37% till fördel för Grazax jämfört med placebo under gräspollenssäsongen</p> <p>Läkemedelspoäng: Studien visade en statistiskt signifikant skillnad mellan armarna på 41% till fördel för Grazax jämfört med placebo under gräspollenssäsongen</p>
<p>GT-08 (NCT00227279) Dahl et al (2006) [22] Durham et al (2010) [23], (2011) [24], (2012) [25]</p>	<p>Longitudinell, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgrupps-studie.</p> <p>Intervention: Grazax 75 000 SQ-T (n=316)</p> <p>Uppföljningsperiod: 2 år efter avslutad behandling (3 år).</p>	<p>Placebo (n=318)</p>	<p>Vuxna patienter (n=634) i åldern 18 - 65 år med en klinisk historia av gräspolleninducerad rinokonjunktivit under minst 2 år.</p>	<p>Symtompoäng: Studien visade en statistiskt signifikant skillnad mellan armarna på 30% till fördel för Grazax jämfört med placebo under gräspollenssäsongen (p < 0.0001).</p> <p>Läkemedelspoäng: Studien visade en statistiskt signifikant skillnad mellan armarna på 38% till fördel för Grazax jämfört med placebo under gräspollenssäsongen (p < 0.0001).</p>
<p>GT-12 (NCT00408616) Bufe et al (2009) [26]</p>	<p>Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupps, multicenter-studie.</p> <p>Intervention: Grazax 75 000 SQ-T (n=117)</p> <p>Uppföljningsperiod: Inte rapporterat</p>	<p>Placebo (n=121)</p>	<p>Barn och ungdomar (n=253) i åldern 5 – 16 år med en klinisk historia av gräspolleninducerad rinokonjunktivit under minst 1 år och som erhållit symtomatisk behandling under den föregående gräspollenssäsongen</p>	<p>RSS: Studien visade på en skillnad i median på 24 % för hela gräspollenssäsongen respektive 28 % under högsäsong till fördel för Grazax jämfört med placebo.</p>
<p>GT-14 (NCT00421655) Murphy et al (2013) [27]</p>	<p>Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgrupps, multicenter fas III-studie</p> <p>Intervention: Grazax 75 000 SQ-T (n=163)</p> <p>Uppföljningsperiod: Ingen</p>	<p>Placebo (n=166)</p>	<p>Vuxna patienter (n=329) i åldern 18 – 65 år med en klinisk historia av gräspolleninducerad allergisk rinit med eller utan konjunktivit och med eller utan astma med negativ påverkan på dagliga aktiviteter eller sömn och som inte fått tillfredsställande effekt trots symtomlindrande behandling.</p>	<p>DSS (median): 6% lägre för Grazax-armen jämfört med placebo (5,69 vs 6,06). Skillnaden var inte statistiskt signifikant (p=0,3475).</p>

P05238 (NCT00562159) Nelson et al (2011) [28] ClinicalTrials.gov NCT00562159 (2017) [29]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupps, multicenter fas III-studie Intervention: Grazax 75 000 SQ-T (n=184) Uppföljningsperiod: Inte rapporterat	Placebo (n=207)	Vuxna patienter (n=439) i åldern 18 – 65 år med en fastställd diagnos och klinisk historia av betydande rinoknjunktivit (med eller utan astma) och som erhållit symtomlindrande behandling under föregående gräspollensäsong.	TCS (median): Studien visade på en 20 % förbättring i median till fördel för Grazax jämfört med placebo (p=0,005) totalt sett under hela gräspollensäsongen.
P05239 (NCT00550550) Blais et al (2011) [30] ClinicalTrials.gov NCT00550550 (2017) [31]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupps, multicenter fas III-studie Intervention: Grazax 75 000 SQ-T (n=149) Uppföljningsperiod: Ingen	Placebo (n=158)	Barn och ungdomar (n=345) i åldern 5 - < 18 år med en fastställd diagnos och klinisk historia av betydande rinokonjunktivit (med eller utan astma) och som erhållit symtomlindrande behandling under föregående gräspollensäsong.	TCS (median): Studien visade på en 26 % (4,62 vs 6,25) förbättring i median till fördel för Grazax jämfört med placebo (p=0,001) totalt sett under hela gräspollensäsongen. En fördel för Grazax jämfört med placebo visades även i subgrupper uppdelat efter ålder: 32% förbättring hos patienter 5 – 11 år respektive 16 % förbättring hos patienter 12 – 17 år.

AadSS: Average Adjusted Symptom Score; ARTSS: Average Rhinitis Total Symptom Score; DCS: daily combined score; IR: Index of reactivity; sIgE: specific immunoglobulin E; SPT: pricktest, RCTSS: Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RSS: Rhinoconjunctivitis Symptom Score; TCS: Total Combined Score; TNSS: Total Nasal Symptom Score.

Resultat

Resultaten för de primära analyserna visade signifikant lägre korttidssymtompoäng för både Aitgrys och Grazax jämfört med placebo. Mellan Aitgrys och Grazax sågs däremot inga statistiskt signifikanta skillnader i symtompoäng (95 % KI: -0,1697 till 0,1346). Liknande resultat observerades för läkemedelspoäng med signifikant lägre korttidsmedicineringspoäng för både Aitgrys och Grazax jämfört med placebo, men inga signifikanta skillnader i läkemedelspoäng mellan Aitgrys och Grazax (95 % KI, -0,1887 till 0,0848). Inga signifikanta skillnader observerades för långtidssymtompoäng respektive långtidsmedicineringspoäng mellan Aitgrys och Grazax (95 % KI: -0,1080 till 0,5664 respektive 95 % KI: -0,2758 till 0,3967). Resultat från känslighetsanalyser respektive subgruppsanalyser för kortsiktiga symtompoäng överensstämmer i stort med resultaten från de primära analyserna.

Resultaten i form av den standardiserade medelskillnaden (SMD: medelskillnaden i symtom- respektive läkemedelspoäng delad med respektive standardavvikelse för att justera för användning av olika definitioner av poängen) för respektive analys presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Sammanfattning av resultat från företagets indirekta jämförelse

Analys (population)	Effektmaat	Aitgrys vs placebo SMD (95% KI)	Grazax vs placebo SMD (95% KI)	Aitgrys vs Grazax SMD (95% KI)
Primär analys - korttid. (barn, ungdomar och vuxna)	Symtompoäng	- 0,2768 (-0,378 till -0,1756) p = 0,3128	- 0,2593 (-0,3728 till -0,1457) p = 0,0131	-0,0176 (-0,1697 till 0,1346)
	Läkemedelspoäng	- 0,2584 (-0,3645 till -0,1523) p = 0,9837	- 0,2064 (-0,2927 till -0,1202) p = 0,2217	- 0,0519 (-0,1887 till 0,0848)
Primär analys - långtid. (vuxna)	Symtompoäng	- 0,1943 (-0,4221 till 0,0335) p = NA	- 0,4235 (-0,6721 till -0,1748) p = NA	0,2292 (-0,1080 till 0,5664)

	Läkemedels-poäng	- 0,2245 (-0,4525 till 0,0034) p = NA	- 0,2850 (-0,5321 till -0,0379) p = NA	0,0605 (-0,2758 till 0,3967)
Känslighetsanalys – korttid. (barn ungdomar och vuxna)	Symtom-poäng	- 0,2519 (-0,3839 till -0,1199) p = 0,1031	- 0,2622 (-0,3740 till -0,1504) p = 0,0173	0,0103 (-0,1627 till 0,1833)
	Läkemedels-poäng	- 0,2708 (-0,3769 till -0,1646) p = 0,8993	- 0,2064 (-0,2927 till -0,1202) p = 0,2217	- 0,0643 (-0,2011 till 0,0724)
Känslighetsanalys – långtid. (vuxna)	Symtom-poäng	- 0,2001 (-0,4279 till 0,0278) p = NA	- 0,4235 (-0,6721 till -0,1748) p = NA	0,2234 (-0,1139 till 0,5606)
	Läkemedels-poäng	- 0,2449 (-0,4731 till -0,0168) p = NA	-0,2850 (-0,5321 till -0,0379) p = NA	0,0401 (-0,2963 till 0,3764)
Subgruppsanalys - korttid. (vuxna)	Symtom-poäng	- 0,3057 (-0,424 till -0,1874) p = 0,5139	- 0,3039 (-0,4935 till -0,1142) p = 0,0063	- 0,0018 (-0,2254 till 0,2217)
	Läkemedels-poäng	- 0,2513 (-0,3693 till -0,1332) p = 0,9569	-0,2645 (-0,3879 till -0,141) p = 0,2288	0,0132 (-0,1576 till 0,1841)
Subgruppsanalys - långtid. (barn, ungdomar och vuxna)	Symtom-poäng	- 0,3777 (-0,6202 till -0,1351) p = NA	-0,2305 (-0,399 till -0,0619) p = 0,9180	- 0,1472 (-0,4426 till 0,1481)
	Läkemedels-poäng	- 0,2882 (-0,5299 till -0,0466) p = NA	-0,1329 (-0,301 till 0,0353) p = 0,9138	- 0,1554 (-0,4497 till 0,139)

KI: konfidensintervall; SMD (Standard Mean Difference): Medelskillnad för standardavvikelse

Biverkningar

Majoriteten av biverkningar vid SLIT är lokala så som till exempel klåda i mun, svalg eller yttre hörselgångar, svullna läppar eller illamående. Närmare hälften av alla behandlade patienter drabbas utav något av detta. Besvaren är dock ofta snabbt övergående och brukar avta redan under de första veckorna av behandlingen. Reaktionen kan lindras med en antihistamintablett. Svårighetsgrad av lokala biverkningar graderas efter duration och påverkan på livskvalitet [32].

Systemiska respektive allvarliga biverkningar som anafylaxi är ovanliga vid behandling med SLIT och att inga dödsfall till följd av behandling har konstaterats [33]. I de sällsynta fall som en systemisk reaktion uppstår på grund av SLIT genomförs en nytta/risk-bedömning från fall till fall avseende behandlingens lämplighet och om en adrenalinpenna bör förskrivas för patienten att ha nära till hands om en allergisk reaktion uppstår.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$) respektive vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) biverkningar som har rapporterats vid behandling med Aitgrys är: huvudvärk, klåda i mun och halsirritation respektive inflammation i näsa och svalg, ögon- och/eller öronklåda, ökat tårflöde och hosta. Biverkningar i de kliniska studierna som listas i tabell 1 uppstod framför allt under de första dagarna av behandling och avtog kontinuerligt i takt med fortsatt behandling i enlighet med vad som vanligtvis ses för SLIT.

Behandlingslängd

Behandlingstid per år för Aitgrys respektive Grazax skiljer sig åt. Som beskrivet ovan anger internationella behandlingsriktlinjer (ARIA) en behandlingstid på tre år för AIT för att uppnå en sjukdomsmodifierande effekt. I enlighet med produktresumé och långtidsstudier för respektive produkt sker behandling med Aitgrys diskontinuerligt med start fyra månader innan pollensäsong och fram till pollensäsongens slut under tre på varandra följande säsonger medan daglig behandling med Grazax sker kontinuerligt under tre på varandra följande år [34].

En förklaring till att behandlingstid per år skiljer sig åt mellan behandlingarna, trots det faktum att båda produkter är SLIT och innehåller allergenextrakt från gräspollen, är mängden allergienheter som ingår i respektive tablett. Baserat på FDA-utvecklade BAU (bioekvivalenta allergienheter) motsvarar 300 RI 9 000 BAU medan 75 000 SQ-T endast motsvarar 2 800 BAU [35]. Detta innebär att motsvarande mängd allergienheter för sex månaders daglig behandling med Aitgrys 300 RI är 1 641 600 BAU respektive 1 021 440 BAU för daglig behandling under tolv månader med Grazax 75 000 SQ-T.

TLV:s diskussion

AIT är en väletablerad behandling vid allergisk rinokonjunktivit och ett flertal randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier har visat god effekt på olika kliniska parametrar som symtom och medicinering men också på livskvalitet och förändring i immunologiska markörer [36].

Allergenextrakt i Aitgrys har i kliniska studier visats vara statistiskt signifikant bättre än placebo avseende minskning av kliniska symtom och symtomatisk läkemedelsanvändning hos såväl vuxna som barn.

En av de stora fördelarna med AIT anses vara kvarstående effekt efter avslutad behandling (sjukdomsmodifierande effekt). För SLIT med gräspollentabletter finns evidens för en ihållande behandlingseffekt åtminstone två år efter avslutad behandling [14, 25]. Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) rekommenderar en experimentell, randomiserad, kontrollerad design med tre års behandling och minst två års uppföljning efter behandlingens slut men många kliniska studier har en mer begränsad uppföljningstid. Osäkerheter i bestående långtidseffekt beror även på att flera studier visar en bristfällig följsamhet för patienter som behandlas med SLIT [37]. God följsamhet är av stor vikt för att uppnå en bestående effekt [38]. Osäkerheter kring bestående långtidseffekt över två år föreligger för såväl Aitgrys som för jämförelsealternativet.

Då direkt jämförande studier mellan Aitgrys och Grazax saknas baseras TLV:s bedömning på den indirekta jämförelse (Bucheranalys) som företaget har inkommit med. Resultaten från denna visar inte på några signifikanta effektskillnader mellan Aitgrys och Grazax avseende symtom eller behov av symtomlindrande läkemedel. Indirekta jämförelser är dock alltid behäftade med osäkerhet och medför därför lägre evidensgrad än direkt jämförande kliniska studier för att belysa den kliniska effekten av ett nytt läkemedel i förhållande till relevant jämförelsealternativ. TLV bedömer dock att underlaget är tillräckligt för att anta jämförbar effekt mellan Aitgrys och Grazax.

Behandlingslängd per år för Aitgrys kan antas variera då pollensäsongen från år till år kan skifta i varaktighet. 1177 vårdguiden refererar till pollenrapporten.se som anger en period på cirka fyra månader per år då gräspollen förekommer i Sverige [39].

Aitgrys innehåller allergenextrakt från fem olika gräspollen medan Grazax innehåller ett. Ett rimligt antagande är att polysensiterade gräspollenallergiker gynnas av en blandning. Detta är dock inte tillräckligt studerat.

TLV:s bedömning: Allergenspecifisk immunterapi är en väletablerad behandling vid allergi och randomiserade kontrollerade studier visar att Aitgrys är signifikant bättre än placebo för behandling av gräspolleninducerad allergisk rinit med eller utan konjunktivit. Baserat på en indirekt jämförelse bedömer TLV att effekten av Aitgrys är jämförbar med den för Grazax vid gräspollenallergi avseende kliniska symtom och symtomatisk läkemedelsanvändning.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsminimeringsanalys mellan Aitgrys och Grazax där endast läkemedelskostnader inkluderas. Behandlingarna ges som en kur under tre års tid. Företaget anger att effekten mellan Aitgrys och Grazax är jämförbar och att övriga kostnader inte skiljer sig åt mellan behandlingarna.

I företagets analys är behandling med Aitgrys kostnadsbesparande jämfört med behandling med Grazax.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Aitgrys och relevant jämförelsealternativ Grazax baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. I likhet med företaget bedömer TLV att endast läkemedelskostnader är relevanta att inkludera i kostnadsjämförelsen. Då behandlingen ges som en kur under tre år används en årlig diskonteringsränta på tre procent i TLV:s analys.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Aitgrys

Efter en dosupptrappingsperiod på tre dagar (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, enligt produktresumén [6]. I produktresumén anges endast en dosjustering, vilken är att dosökningsperioden vid behov kan förlängas enligt läkares bedömning och beroende på patientens tillstånd. Enligt produktresumén ska behandlingen med Aitgrys påbörjas ungefär fyra månader innan pollensäsongen förväntas börja och pågå fram till dess att pollensäsongen är slut. Behandling ska ges under tre på varandra följande pollensäsonger.

Grazax

Den rekommenderade dosen för vuxna och barn från fem år, är en frystorkad sublingual tablett (75 000 SQ-T) dagligen, enligt produktresumén [34]. I produktresumén anges inga dosjusteringar. I produktresumén anges att behandlingen med Grazax påbörjas fyra månader innan pollensäsongen startar och sedan pågå till pollensäsongen är slut. För långtidseffekt och sjukdomsmodifierande effekt rekommenderas fortsatt daglig behandling i tre på varandra följande år.

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

I tabell 5 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 5. Kostnader för läkemedlet, SEK, AUP.

Produkt	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Aitgrys – startbehandling	Tabletter	3 x 100 RI 28 x 300 RI	3 st + 28 st	915 kr
Aitgrys – underhållsbehandling	Tabletter	300 RI	90 st	2 380 kr
Grazax – startbehandling	Tabletter	75 000 SQ-T	30 st	929,53 kr
Grazax – underhållsbehandling	Tabletter	75 000 SQ-T	100 st	2 722,73 kr

På den svenska marknaden förekommer parallellimport av Grazax och företaget har beräknat behandlingskostnaden för Grazax utifrån de parallellimporterade förpackningarna med lägst pris¹⁰.

I sitt grundscenario räknar företaget med att patienterna startar behandlingarna med en startförpackning under de första 30 dagarna och övergår sedan till förpackningen med 90- respektive 100-tabletter för underhållsbehandlingen.

Företaget antar att Aitgrys tas under sju månader per år i tre år, varav gräspollensäsongen utgör tre av månaderna¹¹. Fretaget antar att Grazax tas dagligen under tre år. Företaget jämför den totala läkemedelskostnaden för behandlingarna av en kur på tre år.

I tabell 6 framgår rekommenderad dosering samt behandlingskostnader per månad och kur i företagets kostnadsjämförelse.

Tabell 6. Läkemedelskostnader i företagets kostnadsjämförelse, AUP, SEK

Produkt	Rekommenderad dos per dag enl. SPC	Kostnad per patient och månad (30 dagar)	Behandlingslängd per år (månader)	Kostnad per patient och kur (3 år)
Aitgrys	Dag 1: 1 tablett 100 RI Dag 2: 2 tablett 100 RI Från dag 3: 1 tablett 300 RI	915 kr*	7	16 782 kr
	1 tablett/dag 300 RI	793,33 kr		
Grazax	1 tablett/dag 75 000 SQ-T	929,53 kr*	12	29 927 kr
	1 tablett/dag 75 000 SQ-T	816,82 kr		

*Kostnaden för induktionsbehandlingen inkluderas endast månad 1 år 1.

TLV:s diskussion

Behandlingsrekommendationen i Aitgrys produktresumé lämnar valet av förpackning för startbehandlingen under år två och tre i kuren upp till läkaren. I TLV:s kostnadsjämförelse används därför kostnaden för Aitgrys startförpackning en gång per år under kuren, för att inte underskatta läkemedelskostnaden. Gräspollensäsongens längd i Sverige är förknippad med viss osäkerhet (se avsnitt 6). Antagandet om hur lång gräspollensäsongen är påverkar behandlingens längden per år med Aitgrys. TLV anser att gräspollensäsongens längd bör uppskattas till fyra månader per år istället för företagets antagande om tre månader per år, vilket innebär en total behandlingens längd om åtta månader per år, för att inte underskatta läkemedelskostnaden. Även vid behandling med Aitgrys upp till tolv månader per år under kuren är behandlingskostnaden för Aitgrys lägre än behandlingskostnaden för Grazax.

TLV:s bedömning: I TLV:s analys används Grazax originalläkemedelspris. I TLV:s analys inkluderas även kostnaden för användning av Aitgrys startförpackning en gång per år under kuren och gräspollensäsongens längd justeras till fyra månader per år, för att inte underskatta läkemedelskostnaden.

¹⁰ TLV.se. <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-i-databasen.html?product=Grazax&tab=1>. Priser kontrollerade 2023-06-09.

¹¹ ALK. ALK-Abelló. Polenkoll. 2019. <https://pollenkoll.se/pollenallergi/pollensasonger/>. Accessed 30 January 2023.

8 Resultat

8.1 Företagets kostnadsjämförelse

8.1.1 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

Resultatet i företagets kostnadsjämförelse presenteras i tabell 7.

Tabell 7 Resultat i företagets kostnadsjämförelse, odiskonterat, AUP, SEK.

	Aitgrys	Grazax	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader för 3 år	16 782 kr	29 927 kr	-13 145 kr
Totala behandlingskostnader för 3 år			-13 145 kr

8.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser presenteras i tabell 8.

Tabell 8 Företagets känslighetsanalyser, odiskonterat, AUP, SEK.

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Skillnad
Grundscenario			-13 145 kr
Förpackningsstorlek Grazax	1 st. 30 fpk. + 11 st. 100 fpk.	11 st. 100 fpk.	-13 032 kr
Förpackningsstorlek Aitgrys	1 st. 30 fpk. + 11 st. 100 fpk.	37 st. 30 fpk.	-17 146 kr
Behandlingsföljsamhet – båda behandlingarna	100% behandlingsföljsamhet	70% behandlingsföljsamhet	-9 201 kr
Behandlingslängd per år under kur - Aitgrys	7 månader per år	10 månader per år	-6 005 kr
Behandlingslängd per år under kur - Aitgrys	7 månader per år	12 månader per år	-848 kr

8.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Aitgrys och Grazax har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen. I TLV:s kostnadsjämförelse används originalläkemedelspriset för Grazax för båda förpackningsstorlekarna, Aitgrys startförpackning antas användas en gång per år under kuren, behandlingens längden justeras till åtta månader per år och kostnaderna diskonteras med tre procent över de tre åren som en kur är rekommenderad att pågå.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att vid ansökt AUP är läkemedelskostnaden för behandling med Aitgrys lägre än läkemedelskostnaden för behandling med Grazax.

I tabell 9 presenteras resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse.

Tabell 9 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse, diskonterat där inte annat uppges, AUP, SEK.

	Aitgrys	Grazax	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnader för 3 år	18 924 kr	29 078 kr	-10 153 kr
Totala behandlingskostnader för 3 år			-10 153 kr

8.2.1 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är låg. Enligt produktresumén får läkaren avgöra om upptrappingsperioden för första behandlingen med Aitgrys behöver förlängas, det skulle innebära att ytterligare en startförpackning förbrukas, men behandlingskostnaden för Aitgrys är fortfarande lägre än behandlingskostnaden med Grazax.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Aitgrys och Grazax har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV:s kostnadsjämförelse visar att vid ansökt AUP är läkemedelskostnaden för behandling med Aitgrys lägre än läkemedelskostnaden för behandling med Grazax av allergisk rinit med eller utan konjunktivit orsakad av gräspollen hos vuxna, ungdomar och barn (över 5 års ålder) med kliniskt relevanta symtom som bekräftats av ett positivt hudtest och/eller en positiv titer av gräspollensspecifikt IgE.

9 Regler och praxis

9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 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.

10 Referenser

- [1] Allergenspecifik immunterapi. Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor. Sammanställda på uppdrag av Svenska Föreningen för Allergologi 2009. Available: http://www.sffa.nu/wp-content/uploads/2015/11/2010_ASIT.pdf .
- [2] Region Stockholm 1177 Vårdguiden, "Pollenallergi," 2019. [Online]. Available: <https://www.1177.se/Stockholm/sjukdomar--besvar/allergier-och-overkanslighet/pollenallergi/>.
- [3] Internetmedicin. (2020-07-12). Rinit, allergisk och dess inverkan på astma (ARIA). Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/allergologi/rinit-allergisk-och-dess-inverkan-pa-astma-aria/>.
- [4] J. Bousquet *et al.*, "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)," (in eng), *Allergy*, vol. 63 Suppl 86, pp. 8-160, Apr 2008, doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- [5] J. Bousquet *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," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 145, no. 1, pp. 70-80.e3, Jan 2020, doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
- [6] Summary of Product Characteristics. Aitgrys. 5-Grass pollen SLIT tablet. (Stallergenes data on file). 2022.
- [7] G. Roberts *et al.*, "EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis," (in eng), *Allergy*, vol. 73, no. 4, pp. 765-798, Apr 2018, doi: 10.1111/all.13317.
- [8] A. Didier *et al.*, "Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 120, no. 6, pp. 1338-45, Dec 2007, doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.046.
- [9] F. Horak *et al.*, "Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 124, no. 3, pp. 471-7, 477.e1, Sep 2009, doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.006.
- [10] A. Didier, M. Melac, A. Montagut, M. Lhéritier-Barrand, A. Tabar, and M. Worm, "Agreement of efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy," (in eng), *Allergy*, vol. 64, no. 1, pp. 166-71, Jan 2009, doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01767.x.
- [11] U. Wahn *et al.*, "Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 123, no. 1, pp. 160-166.e3, Jan 2009, doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.009.
- [12] S. Halken *et al.*, "Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents," (in eng), *Pediatr Allergy Immunol*, vol. 21, no. 6, pp. 970-6, Sep 2010, doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01050.x.
- [13] A. Didier *et al.*, "Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis," (in eng), *Clin Exp Allergy*, vol. 43, no. 5, pp. 568-77, May 2013, doi: 10.1111/cea.12100.
- [14] A. Didier, H. J. Malling, M. Worm, F. Horak, and G. L. Sussman, "Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score," (in eng), *Clin Transl Allergy*, vol. 5, p. 12, 2015, doi: 10.1186/s13601-015-0057-8.
- [15] L. S. Cox *et al.*, "Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 130, no. 6, pp. 1327-34.e1, Dec 2012, doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.032.
- [16] V. Baron-Bodo *et al.*, "Heterogeneity of antibody responses among clinical responders during grass pollen sublingual immunotherapy," (in eng), *Clin Exp Allergy*, vol. 43, no. 12, pp. 1362-73, Dec 2013, doi: 10.1111/cea.12187.

- [17] L. Van Overtvelt *et al.*, "Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy," (in eng), *Allergy*, vol. 66, no. 12, pp. 1530-7, Dec 2011, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x.
- [18] J. M. Grouin, E. Vicaut, and P. Devillier, "Comparison of scores associating symptoms and rescue medication use for evaluating the efficacy of allergy immunotherapy in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: results from five trials," (in eng), *Clin Exp Allergy*, vol. 47, no. 2, pp. 254-263, Feb 2017, doi: 10.1111/cea.12845.
- [19] J. Maloney *et al.*, "Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial," (in eng), *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 112, no. 2, pp. 146-153.e2, Feb 2014, doi: 10.1016/j.anai.2013.11.018.
- [20] S. R. Durham, W. H. Yang, M. R. Pedersen, N. Johansen, and S. Rak, "Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 117, no. 4, pp. 802-9, Apr 2006, doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1358.
- [21] R. Dahl, A. Stender, and S. Rak, "Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis," (in eng), *Allergy*, vol. 61, no. 2, pp. 185-90, Feb 2006, doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00949.x.
- [22] R. Dahl *et al.*, "Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 118, no. 2, pp. 434-40, Aug 2006, doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.003.
- [23] S. R. Durham *et al.*, "Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 125, no. 1, pp. 131-8.e1-7, Jan 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.035.
- [24] S. R. Durham, "Sustained effects of grass pollen AIT," (in eng), *Allergy*, vol. 66 Suppl 95, pp. 50-2, Jul 2011, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02639.x.
- [25] S. R. Durham *et al.*, "SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 129, no. 3, pp. 717-725.e5, Mar 2012, doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.973.
- [26] A. Bufe *et al.*, "Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 123, no. 1, pp. 167-173.e7, Jan 2009, doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.044.
- [27] K. Murphy, S. Gawchik, D. Bernstein, J. Andersen, and M. R. Pedersen, "A phase 3 trial assessing the efficacy and safety of grass allergy immunotherapy tablet in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis with or without conjunctivitis, with or without asthma," (in eng), *J Negat Results Biomed*, vol. 12, p. 10, Jun 1 2013, doi: 10.1186/1477-5751-12-10.
- [28] H. S. Nelson, H. Nolte, P. Creticos, J. Maloney, J. Wu, and D. I. Bernstein, "Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 127, no. 1, pp. 72-80, 80.e1-2, Jan 2011, doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.035.
- [29] "ClinicalTrials.gov NCT00562159. Efficacy and safety of grass sublingual tablet in adults (P05238 AM3). 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00562159>. "
- [30] M. Blaiss, J. Maloney, H. Nolte, S. Gawchik, R. Yao, and D. P. Skoner, "Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 127, no. 1, pp. 64-71, 71.e1-4, Jan 2011, doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.034.
- [31] "ClinicalTrials.gov NCT00550550. Efficacy and safety of grass sublingual tablet in children and adolescents (P05239 AM3). 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00550550>. "
- [32] G. Passalacqua *et al.*, "Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language," (in eng), *J Allergy Clin Immunol*, vol. 132, no. 1, pp. 93-8, Jul 2013, doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.039.

- [33] S. K. Wise, S. Y. Lin, and E. Toskala, "International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis-executive summary," (in eng), *Int Forum Allergy Rhinol*, vol. 8, no. 2, pp. 85-107, Feb 2018, doi: 10.1002/alr.22070.
- [34] "Produktresumé, Grazax 75 000 SQ-T Frystorkad sublingual tablett. FASS.se. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20040916000712&docType=6&scrollPosition=512>."
- [35] L. Klimek *et al.*, "Update about Oralair® as a treatment for grass pollen allergic rhinitis," (in eng), *Hum Vaccin Immunother*, vol. 18, no. 5, p. 2066424, Nov 30 2022, doi: 10.1080/21645515.2022.2066424.
- [36] S. Wasserman, A. Shah, and E. Avilla, "Recent development on the use of sublingual immunotherapy tablets for allergic rhinitis," (in eng), *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 127, no. 2, pp. 165-175.e1, Aug 2021, doi: 10.1016/j.anai.2021.05.020.
- [37] B. A. Leader, M. Rotella, L. Stillman, J. M. DelGaudio, Z. M. Patel, and S. K. Wise, "Immunotherapy compliance: comparison of subcutaneous versus sublingual immunotherapy," (in eng), *Int Forum Allergy Rhinol*, vol. 6, no. 5, pp. 460-4, May 2016, doi: 10.1002/alr.21699.
- [38] S. Radulovic, M. A. Calderon, D. Wilson, and S. Durham, "Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis," (in eng), *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2010, no. 12, p. Cd002893, Dec 8 2010, doi: 10.1002/14651858.CD002893.pub2.

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 så-dan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.