

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Itulazax (allergenextrakt av björkpollen)

## Utvärderad indikation

Itulazax är avsett för vuxna patienter för behandling av måttlig till svår allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakad av pollen från den homologa björkgruppen. Itulazax är avsett för patienter med en klinisk historia av symtom trots användning av symtomlindrande läkemedel och ett positivt sensibiliseringstest för pollen från den homologa björkgruppen (hudpricktest och/eller specifikt IgE-test).

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Itulazax
Aktiv substans	Allergenextrakt av björkpollen
ATC-kod	V01AA05
Beredningsform	Frystorkad tablett
Företag	ALK Nordic A/S, Danmark filial
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-01-08
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Allergisk rinit och konjunktivit orsakade av pollenallergi
Sjukdomens svårighetsgrad	Måttlig
Relevant jämförelsealternativ	Alutard SQ Björk
Antal patienter i Sverige	Totalt med sjukdomen: 19% av befolkningen, varav 5 000 patienter aktuella för behandling
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor AIP
Terapiområdets omsättning per år	92 miljoner kronor varav 42,5 miljoner kronor förskrivning (allergenextrakt)

## Ansökta förpackningar

Varunr.	Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
081344	Itulazax tablett	12 SQ	30 st blister	1078,20	1146,01
462544	Itulazax tablett	12 SQ	90 st blister	2845,65	2948,81

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Massena (medicinsk utredare), Katarina Gerefolk (hälsoekonom) och Åsa Carnefeldt Levin (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1639/2019

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

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	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.
<b>Företagets pris</b>	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 finns hos en tredjedel av befolkningen. Symtomen omfattar rinnsnuva, nästäppa, klåda i näsan och nysningar. Symtomen utlöstes av en inflammation i näsans slemhinnor efter kontakt med en allergen.
- Många med allergisk rinit har samtidigt även allergisk konjunktivit (ögoninflammation). Typiska symtom av allergisk konjunktivit är röda och rinnande ögon med besvärande klåda samt ljuskänslighet.
- Itulazax är ett allergenextrakt från björkpollen för allergenspecifik immunterapi vid allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakad av pollen från björk, al, avenbok, hassel, ek och bok. Allergenspecifik immunterapi innebär upprepad administrering av allergenen som patienten är allergisk mot, med syfte att modifiera det immunologiska svaret på allergenen och därmed utveckla tolerans mot den.
- Resultaten från kliniska studier visar att behandling av vuxna björkpollenallergiska patienter med Itulazax ger förbättrad sjukdomskontroll under pollensäsongen genom minskning av rinokonjunktivsymtom och minskat behov av symtomlindrande läkemedel jämfört med placebo. I allmänhet tolererades Itulazax väl i de kliniska studierna, utan några stora problem med säkerheten.
- Itulazax är en tablett som tas sublinguallt dagligen under tre års tid. TLV bedömer att Alutard SQ Björk är det relevanta jämförelsealternativet till Itulazax. Alutard SQ Björk innehåller samma allergenextrakt som Itulazax men ges i form av subkutana injektioner och behandlingen sker på specialistmottagning.
- TLV bedömer att behandlingseffekten för Itulazax och Alutard SQ Björk är jämförbar vid behandling av patienter med allergisk rinit och/ eller konjunktivit orsakade av björkpollen.
- I den kostnadsminimeringsanalys företaget kommit in med inkluderas läkemedelskostnad och kostnader för administrering och monitorering av behandlingen.
- Priset för Itulazax som används i den hälsoekonomiska modellen är 2 948,80 kronor AUP för en förpackning med 90 tabletter. I beräkningarna räknas läkemedelskostnaden utifrån antal hela förpackningar med 90 tabletter som krävs för att patienten ska fullfölja tre års behandling. Det finns även en mindre förpackning med 30 tabletter som kostar 1 146 kronor AUP, vilket inte inkluderas i analysen.
- Osäkerheten i resultaten är låg och ligger främst i att det är okänt vad vården betalar för jämförelsealternativet Alutard SQ Björk. Läkemedelskostnaden för Alutard SQ björk har dock en mycket begränsad påverkan på analysen.
- Sammantaget är behandling med Itulazax förknippat med lägre kostnader än jämförelsealternativet Alutard SQ Björk.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	Allergisk rinit och konjunktivit orsakad av pollenallergi.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>10</b>
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	10
<b>3</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>14</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	14
3.2	TLV:s grundscenario.....	15
3.3	Budgetpåverkan.....	17
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	17
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>17</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	17
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	17
<b>5</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>19</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	19
5.2	Författningstext m.m. ....	19
5.3	Praxis.....	19
<b>6</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>19</b>
<b>7</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>21</b>
	<b>Bilagor</b> .....	<b>23</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	23

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Allergisk rinit och konjunktivit orsakad av pollenallergi

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Janusinfo, Internetmedicin och Vårdguiden [1] [2] [3].

Allergisk rinit är den vanligaste formen av allergi och finns hos en tredjedel av befolkningen. Sjukdomen debuterar oftast redan i skolåldern eller tidig vuxenålder och avtar med åldern. Symtomen omfattar rinnsnuva, nästäppa, klåda i näsan och nysningar.

Kliniskt definieras allergisk rinit som en sjukdom med symtom i näsan, utlösta av en IgE-medierad inflammation i näsans slemhinnor efter kontakt med allergen<sup>1</sup>. Allergen i hemmiljön kommer huvudsakligen från kvalster, husdjur, insekter och växter. Vanliga utomhusallergen är pollen och mögel. Allergiska inflammationer efter kontakt med dessa allergen är dock inte begränsade till näsans slemhinnor. Många med allergisk rinit har samtidigt även allergisk konjunktivit (ögoninflammation). Typiska symtom av allergisk konjunktivit är röda och rinnande ögon med besvärande klåda samt ljuskänslighet. Det finns dessutom ett starkt samband mellan allergisk rinit, rinosinuit (bihåleinflammation) och astma. Patienter med symtom på allergisk rinit bör därför alltid bedömas avseende hela luftvägen och en möjlig astma.

Den allergiska riniten kan pågå året runt, till exempel vid allergi mot pälsdjur och husdammskvalster. Vid allergisk rinit orsakad av pollenallergi är besvären säsongsbundna (det vill säga, besvären börjar under pollensäsongen). De allra flesta med pollenallergi reagerar på björk- och gräspollen.

Björkpollensäsongen brukar börja i södra Sverige i början av april. I Mellansverige börjar den i mitten eller i slutet av april och i norra delen lite senare. Det brukar skilja två till tre veckor mellan pollensäsongen i södra och norra Sverige. Många som är allergiska mot björkpollen är även allergiska mot al- och hasselpollen, vilka finns i luften betydligt tidigare. Hasselpollen finns redan från slutet av februari och alpollen från mitten av mars. I juni avtar halterna av björkpollen, men i stället ökar mängden gräspollen och detta finns kvar fram till i augusti.

Pollenhalterna i luften varierar från dag till dag, men även mellan olika år, och detta innebär att patienters symtom kan variera. Det finns mest pollen i luften när det är uppehållsväder och blåser, medan det blir låga halter under kyliga och regniga dagar.

## 1.2 Läkemedlet

Itulazax innehåller standardiserat allergenextrakt från björkpollen *Betula verrucosa* 12 SQ-Bet<sup>2</sup> per frystorkad tablett.

Läkemedlet godkändes den 11 juli 2019 i en decentraliserad procedur med Tyskland som referensland.

### 1.2.1 Indikation

Itulazax är avsett för vuxna patienter för behandling av måttlig till svår allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakad av pollen från den homologa björkgruppen, det vill säga pollen från björk, al, avenbok, hassel, ek och bok [4]. Patienterna ska ha en klinisk historia av symtom trots användning av symtomlindrande läkemedel och ett positivt sensibiliseringstest för pollen från den homologa björkgruppen (hudpricktest och/eller specifikt IgE-test).

---

<sup>1</sup> Ett allergen är ett allergiframkallande ämne, det vill säga ett ämne som ger en allergisk reaktion.

<sup>2</sup> SQ-Bet är dosenheten för Itulazax. SQ är en metod för standardisering av biologisk styrka, allergeninnehåll och allergenextraktets komplexitet. Bet är en förkortning för Betula.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Itulazax är ett allergenextrakt för immunterapi vid allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakad av pollen från den homologa björkgruppen. Allergenspecifik immunterapi (ASIT) innebär upprepade administrering av allergenen som patienten är allergisk mot, med syfte att modifiera det immunologiska svaret på allergenen och utveckla tolerans mot den.

Flera studier har visat att det immunologiska svaret på ASIT är en ökning av allergenspecifikt IgG<sub>4</sub>. Allergenspecifikt IgG<sub>4</sub> konkurrerar med IgE i bindningen till allergener och minskar därmed aktiveringen av immunceller.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Itulazax ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av allergiska sjukdomar [4]. Rekommenderad dos för vuxna är en frystorkad tablett (12 SQ-Bet) dagligen. Tabletten administreras sublingualt. Den första frystorkade tabletten ska tas under medicinsk övervakning och patienten ska övervakas under minst en halvtimme för att möjliggöra diskussion och eventuell behandling av omedelbara biverkningar.

Behandling med Itulazax bör initieras minst 16 veckor innan trädpollensäsongen (homolog björkgrupp) och sedan fortsätta in i trädpollensäsongen. Det finns inga kliniska data tillgängliga för behandlingsstart under pågående pollensäsong.

Internationella behandlingsriktlinjer anger en behandlingsperiod på tre år för allergenspecifik immunterapi för att åstadkomma en sjukdomsmodifierande effekt. Långtidseffekten för Itulazax har ännu inte fastställts. Om ingen förbättring observeras under första året av behandling med Itulazax finns ingen indikation för att fortsätta behandlingen.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående rekommendationer är hämtad i sin helhet från de nationella behandlingsrekommendationerna från Läkemedelsverket [5].

Vid mild form av kortvarig eller säsongsbunden allergisk rinit rekommenderas antihistaminer. Vid allvarligare och mera långvariga symtom rekommenderas nasala glukokortikoider. Vid otillfredsställande behandlingseffekt kan nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras. Vid terapivikt kan systemiska glukokortikoider ges som kortvarig behandling av allergisk rinit.

ASIT kan övervägas när behandling enligt ovan inte ger önskad effekt. Traditionellt har ASIT administrerats via subkutan injektion av allergen, så kallad subkutan immunterapi (SCIT). Under senare år har vissa allergenextrakt utvecklats i beredning för sublingual immunterapi (SLIT). Upprepade administreringar av allergen stimulerar patientens immunsystem och syftar till att utveckla tolerans mot det allergen patienten är allergisk mot [1]. För samtliga individer där man överväger SCIT eller SLIT måste det finnas IgE-antikroppar mot allergenen i fråga, dokumenterat antingen via positiv pricktest och/eller positivt IgE i serum.

Under graviditet kan intranasal kortison rekommenderas. Det finns tillfredsställande säkerhetsdata publicerade för antihistaminerna desloratadin, loratadin och cetirizin och de kan därför användas under graviditet.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger i sin ansökan att Alutard SQ Björk är relevant jämförelsealternativ till Itulazax eftersom de innehåller samma allergen. Det som skiljer de två läkemedlen är administreringsformen.

## TLV:s diskussion

Av de nationella behandlingsrekommendationerna från Läke­medelsverket [5] framgår att ASIT är aktuell vid allergisk rinit när behandling med antihistaminer och glukokortikoider inte ger önskad effekt. ASIT kan antingen ges som subkutana injektioner av allergen, SCIT, eller sublingualt, SLIT. Itulazax är en SLIT.

Inga andra SLIT innehållande allergenextrakt från björkpollen tillhandahålls i Sverige. Det tillhandahålls dock två SCIT som innehåller samma allergenextrakt som Itulazax och som används till utvärderat patientgrupp: Alutard SQ Björk och Aquagen SQ Björk.

SCIT administreras på en specialistmottagning av personal med specialistkompetens (läkare obligatoriskt och oftast också sjuksköterska) eftersom det finns en risk för anafylaxi<sup>3</sup> i samband med administrering [1]. Försäljningen sker därför i stort sett inom slutenvården. Vanligen behandlas patienter med en spruta i veckan under sju till åtta veckor. Därefter behandlas patienter med en spruta ungefär varannan månad under tre till fem år.

SLIT ges i form av en tablett en gång dagligen året runt i tre års tid. Första tablett­en ges under observation på mottagningen. Därefter sköter patienten läkemedelsbehandlingen själv i hemmet och kontrolleras vid årliga läkarbesök.

På ett immunologiskt-mekanistiskt plan förutsätts att SLIT och SCIT är likvärdiga, men det finns inga direkt jämförande studier [1]. TLV har i tidigare ärende jämfört SLIT med relevant SCIT och bedömde jämförbar effekt av ASIT oavsett beredningsform (Grazax, dnr 1471/2006 och Acarizax, dnr 4102/2015) [6] [7].

För att ett behandlingsalternativ ska kunna bedömas vara kliniskt relevant bör det användas i svensk hälso- och sjukvård för det aktuella tillståndet. Alutard SQ Björk har en avsevärt större försäljning än Aquagen SQ Björk (under 2019 såldes 6076 förpackningar Alutard SQ Björk och 99 förpackningar Aquagen SQ Björk)<sup>4</sup> och bedöms därför utgöra det kliniska relevanta behandlingsalternativet till Itulazax.

Alutard SQ Björk har tidigare ingått i förmånerna, men företaget begärde utträde för produkten 2013. Att läkemedel som inte ingår i förmånerna kan utgöra relevant jämförelsealternativ framgår av TLVAR 2003:2.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Alutard SQ Björk är det relevanta jämförelsealternativet till Itulazax.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** Patienter som är aktuella för allergenspecifik immunterapi har inte fått tillfredsställande effekt trots symtomlindrande behandling. TLV bedömer därför tillståndets svårighetsgrad på gruppnivå som måttlig.

<sup>3</sup> Anafylaxi är en akut, svår, snabbt insättande systemisk överkänslighetsreaktion från flera organsystem och är potentiellt livshotande.

<sup>4</sup> Antal sålda förpackningar totalt (både förskrivning och slutenvård), fr.om. januari t.o.m. oktober 2019.



## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Effekten och säkerheten av behandling med Itulazax hos patienter med björkpolleninducerad allergisk rinit och/eller konjunktivit, med eller utan astma (kontrollerad/delvis kontrollerad) undersöktes i två pivotala dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier (en fas II och en fas III) [8] [9] [10].

Tabell 1 Sammanfattning över de pivotala studierna

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
<b>TT-03</b> Couroux et al., 2019 [9]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie  Allergenexponeringskammare  Doser om 2, 7 och 12 SQ-Bet före behandlingsstart och efter 8, 16 och 24 veckors behandling	Placebo	219 vuxna patienter (18-65 år) med björkpolleninducerad rinokonjunktivit	Minskning av björkpollen-inducerade rinokonjunktivitsymtom jämfört med placebo  Även minskning av ekpollen-inducerade rinokonjunktivitsymtom
<b>TT-04</b> Biedermann et al., 2019 [10]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie  Dos om 12 SQ-Bet från cirka 16 veckor innan trädpollenssäsongen började och under hela säsongen	Placebo	634 vuxna och ungdomar (12-65 år) med björkpolleninducerad allergisk rinit eller/ och konjunktivit	Minskning av rinokonjunktivitsymtom under pollenssäsongen jämfört med placebo  Färre dagar med svåra symtom  Minskat behov av symtomlindrande läkemedel  Förbättrad livskvalitet

### Fas II-studien TT-03

#### Metod

Fas II-studien TT-03 [9] var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utfördes i en allergenexponeringskammare med doser om 2, 7 och 12 SQ-Bet (Itulazax) på 219 vuxna patienter (18-65 år) med måttlig till svår björkpolleninducerad rinokonjunktivit, bekräftad med ett positivt hudpricktest och med ett specifikt IgE-test. De inkluderade patienterna hade en klinisk historia av symtom under de två föregående trädpollenssäsongerna trots användning av symtomlindrande läkemedel. Gruppen som fick Itulazax 12 SQ-Bet bestod av 54 patienter och placebogruppen av 56 patienter. Studiedeltagarna exponerades för björkpollen före behandlingsstart och efter 8, 16 och 24 veckors behandling, samt för ekpollen före behandlingsstart och efter 24 veckors behandling.

Primärt effektmått var den genomsnittliga totalsymtompoängen (total symptom score, TSS) under provokationstillfället med björk i vecka 24. För att få fram TSS bedömde patienterna sina

allergiska symtom<sup>5</sup> som frånvarande, milda, måttliga eller svåra. Svaren omvandlades till en fyrapoängsskala (0-3 poäng) och TSS beräknades som summan av nässymtompoängen och av ögonsymtompoängen.

## Resultat

Behandling med Itulazax resulterade i en minskning av TSS vid exponering för björkpollen jämfört med placebo efter 16 veckors behandling, och resultatet kvarstod efter 24 veckors behandling. Skillnaden i minskningen av TSS jämfört placebo var statistiskt signifikant för Itulazax doser om 7 och 12 SQ-Bet men inte för dosen 2 SQ-Bet. Behandling med Itulazax resulterade även i en minskning av TSS vid exponering för ekpollen efter 24 veckors behandling. Resultaten tyder på att den kliniska effekten av Itulazax är liknande vid exponering för björk- respektive ekpollen.

## Fas III-studien TT-04

### Metod

Fas III-studien TT-04 [10] var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multinationell studie på 634 vuxna och ungdomar (12-65 år) med måttlig till svår björkpolleninducerad allergisk rinit och/eller konjunktivit, bekräftad med ett positivt hudpricktest och med ett specifikt IgE-test. De inkluderade patienterna hade en klinisk historia av symtom under de två föregående pollenssäsongerna trots användning av symtomlindrande läkemedel. Deltagarna fick Itulazax (12 SQ-Bet) eller placebo från cirka 16 veckor innan trädpollenssäsongen började och under hela säsongen, med en genomsnittlig behandlingstid på 32 veckor.

Primärt effektmått var den genomsnittliga totala kombinerade poängen (total combined score, TCS) av genomsnittliga dagliga rinokonjunktivitsymtompoängen (daily symptom score, DSS) och av den genomsnittliga dagliga medicineringspoängen (DMS) under björkpollenssäsongen. För att få fram DSS bedömde patienterna dagligen sina allergiska symtom<sup>6</sup> som frånvarande, milda, måttliga eller svåra. Svaren omvandlades till en fyrapoängsskala (0-3 poäng). För att få fram DMS konverterades patienternas dagliga användning av symtomlindrande läkemedel (desloratidin tablett 5 mg, olopatadin ögondroppar 1 mg/ml, metometason nässpray 50 µg/dos) till poäng med hjälp av ett poängsystem (maximal DMS var 20 poäng).

Viktiga sekundära effektmått var TCS under trädpollenssäsongen, vilket definierades som kombinationen av al- hassel- och björkpollenssäsongerna, DSS under björkpollenssäsongen och trädpollenssäsongen, DMS under björkpollenssäsongen och trädpollenssäsongen samt rinokonjunktivitlivskvaliteten (rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, RQLQ)<sup>7</sup>.

### Resultat

Studiens primära effektmått uppnåddes. Behandling med Itulazax resulterade i statistiskt signifikant behandlingseffekt (TCS) under både björkpollenssäsongen och trädpollenssäsongen jämfört med placebo under i genomsnitt 50 dagar (genomsnittlig längd på trädpollenssäsongen).

De sekundära effektmåtten gav stöd för den allmänna behandlingseffekten av Itulazax. Patienter som fick Itulazax rapporterade dessutom fler dagar med minimala symtom av allergisk rinokonjunktivit jämfört med patienter som fick placebo (milda dagar) och färre dagar med svåra rinokonjunktivitsymtom under björkpollenssäsongen. RQLQ förbättrades också hos deltagarna i Itulazax-gruppen jämfört med placebo under björkpollenssäsongen. Liknande resultat vad gäller milda/svåra dagar och RQLQ konstaterades under trädpollenssäsongen. Resultaten

<sup>5</sup> Rinnande näsa, täppt näsa, kliande näsa, nysningar, röda ögon, kliande/ vattniga ögon.

<sup>6</sup> Rinnande näsa, täppt näsa, kliande näsa, nysningar, röda ögon, kliande/vattniga ögon, känsla av tryck över bröstet, väsande andning, hosta, andnöd.

<sup>7</sup> RQLQ är ett livskvalitetsmått specifikt för rinokonjunktivit som består av 28 frågor inom sju områden: fysisk aktivitet, sömn, nässymtom, ögonsymtom, icke näs-/ögonsymtom, praktiska problem, psykosocial funktion.

indikerade en allmän förbättring av hälsotillståndet hos patienter som behandlats med Itulazax.

### **Subgruppsanalys pediatrik population**

Effekten av Itulazax hos ungdomar (12 år och äldre) med björkpolleninducerad allergisk rinit och/eller konjunktivit undersöktes också i TT-04-studien (n=25 Itulazax, n=32 placebo), men data är begränsade.

### **Immunologiska svaret på Itulazax**

Flera studier har visat att det immunologiska svaret på ASIT är en ökning av allergenspecifikt IgG<sub>4</sub>. Allergenspecifikt IgG<sub>4</sub> konkurrerar med IgE i bindningen till allergener och minskar därmed aktiveringen av immunceller.

Minskningen av IgE-bindning till björkallergener har bekräftats hos patienter som behandlats med Itulazax, och detta åtföljdes av ett förstärkt, behandlingsinducerat, systemiskt IgG<sub>4</sub>-svar specifikt för björk [4] [9]. Före behandlingsstart observerades omfattande IgE-korsreaktivitet mot träd i den homologa björkgruppen, vilket indikerar allergisensibilisering mot träd i denna grupp, och en motsvarande nivå IgG<sub>4</sub>-korsreaktivitet mot den homologa björkgruppen observerades efter behandling med Itulazax. Ökningen av IgG<sub>4</sub>-nivåer observeras redan efter cirka en månads behandling och kvarstår under hela behandlingsperioden.

### **Biverkningar enligt produktresumén**

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos mer än 10 procent av patienter) är milda till måttliga lokala allergiska reaktioner såsom halsirritation, ödem i munnen, oral klåda, oral parestesi<sup>8</sup> och tungklåda [4]. Oral klåda rapporterades hos 39 procent av patienterna, irritation i halsen hos 29 procent av patienterna och tungklådan rapporterades hos 13 procent av patienterna. Dessa reaktioner kan inträffa inom de första dagarna av behandlingen för att sedan avta inom några månader (oftast inom en till två veckor). I de flesta fall kan reaktionen förväntas starta inom tio minuter efter intag av Itulazax, på varje dag den förekommer, och sedan avta inom en timme. Svårare lokala allergiska reaktioner kan förekomma. I sådana fall bör symptomlindrande läkemedel (till exempel antihistamin) övervägas. Det har inte rapporterats något fall av anafylaxi efter behandling med Itulazax. Systemiska allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner är dock kända risker hos patienter som genomgår allergen immunterapi och anses vara en klasseffekt.

**TLV:s bedömning:** Utifrån resultaten från kliniska studier bedömer TLV att behandling av vuxna björkpollenallergiska patienter med Itulazax ger förbättrad sjukdomskontroll under pollensäsongen genom minskning av rinokonjunktivitsymtom och minskat behov av symptomlindrande läkemedel jämfört med placebo. I allmänhet tolererades Itulazax väl i de kliniska studierna, utan några stora problem med säkerheten.

### **1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser**

Det saknas direkt jämförande kliniska studier mellan Itulazax och Alutard SQ Björk.

Företaget har därför kompletterat sin ansökan med en indirekt jämförelse (Bucheranalys) där effekten mellan Itulazax och Alutard SQ Björk vid behandling av patienter med allergisk rinokonjunktivit jämförs [11] [12].

För att jämföra effekten mellan Itulazax och Alutard SQ Björk har effektmåttens genomsnittliga dagliga symtompoäng (Daily Symtom Score, DSS) och genomsnittliga dagliga medicineringspoäng (Daily Medication Score, DMS) redovisats separat.

---

<sup>8</sup> Känsselförnimmelser i munnen, exempelvis domningar och stickningar.

## Genomsnittliga dagliga symtampoäng

I den indirekta jämförelsen där DSS för Itulazax och Alutard SQ Björk jämförs ingår en studie för Itulazax, Biedermann 2019 (den pivotala fas III-studien TT-04, se avsnitt 1.4.1 Kliniska studier) [10], och två studier för Alutard SQ Björk, Arvidsson 2002 [13] och Bødtger 2002 [14].

Data som används i Bucheranalysen presenteras i tabell 2.

**Tabell 1. Genomsnittliga dagliga symtampoäng, DSS: Itulazax versus Alutard SQ Björk**

Study	Treatment arm	Mean	SD	SMD (95% CI)
Biedermann 2019 [10]	Itulazax	2.28	2.97	-0.444 (-0.610, -0.279)
	Placebo	3.60	2.97	
Arvidsson 2002 [13]	Alutard SQ Björk	1.95	1.36	-0.483 (-1.070, 0.103)
	Placebo	2.60	1.28	
Bødtger 2002 [14]	Alutard SQ Björk	2.2	1.0	-0.878 (-1.591, -0.164)
	Placebo	3.3	1.4	

CI, confidence interval; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

**Tabell 2. Poolade SMD for Alutard SQ Björk**

Comparison	SMD	SD	95% CI
Alutard SQ Björk vs Placebo	-0.642	0.231	(-1.096, -0.189)

CI, confidence interval; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

Resultaten från den indirekta jämförelsen mellan Itulazax och Alutard SQ Björk presenteras i tabell 4.

**Tabell 3. Resultat från Bucheranalysen, DSS: Itulazax versus Alutard SQ Björk**

Comparison	SMD	SD	95% CI
Itulazax vs Alutard SQ Björk	0.198	0.245	(-0.283, 0.678)

CI, confidence interval; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

Resultaten från Bucheranalysen visar inga signifikanta skillnader i DSS mellan Itulazax och Alutard SQ Björk.

## Känslighetsanalys

I både Arvidsson 2002 och Bødtger 2002-studierna rapporterades resultaten för en per-protokoll (PP)-population medan de primära resultaten i Biedermann 2019-studien var från den fullständiga studiepopulationen (full analysis set, FAS). Företaget har därför genomfört en känslighetsanalys med PP-resultaten från Biedermann 2019-studien. Data som används i känslighetsanalysen presenteras i tabell 5, och resultaten av de indirekta jämförelserna visas i tabell 6.

**Tabell 4. Genomsnittliga dagliga symtampoäng, DSS, per-protokoll data: Itulazax**

Study	Treatment arm	Mean	SD	SMD (95% CI)
Biedermann 2019 [10]	Itulazax	2.29	2.97	-0.458 (-0.639, -0.277)
	Placebo	3.65	2.97	

CI, confidence interval; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

**Tabell 5. Resultat från känslighetsanalysen: Itulazax versus Alutard SQ Björk**

Comparison	SMD	SD	95% CI
Itulazax vs Alutard SQ Björk	0.184	0.248	(-0.301, 0.670)

CI, confidence interval; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

Resultaten från känslighetsanalysen visar inga signifikanta skillnader mellan Itulazax och Alutard SQ Björk, vilket överensstämmer med resultaten från Bucheranalysen (base case analysis).

## Genomsnittliga dagliga medicineringspoäng

I den indirekta jämförelsen där DMS för Itulazax och Alutard SQ Björk jämförs har utgångspunkten för Itulazax varit data från Biedermann 2019 (den pivotala fas III-studien TT-04, se avsnitt 1.4.1 Kliniska studier) [10]. För Alutard SQ Björk har man utgått från data från Bødtger 2002 [14].

Data som används i Bucheranalysen presenteras i tabell 7.

**Tabell 6. Genomsnittliga dagliga medicineringspoäng, DMS: Itulazax versus Alutard SQ Björk**

Study	Treatment arm	Mean	SD	SMD (95% CI)
Biedermann 2019 [10]	Itulazax	1.63	3.91	-0.403 (-0.568, -0.238)
	Placebo	3.21	3.91	
Bødtger 2002 [14]	Alutard SQ Björk	9.9	7.0	-0.577 (-1.262, 0.109)
	Placebo	14.5	8.5	

CI, confidence interval; SD, standard deviation; SMD; standardized mean difference.

Resultaten från den indirekta jämförelsen mellan Itulazax och Alutard SQ Björk presenteras i tabell 8.

**Tabell 7. Resultat från Bucheranalysen, DMS: Itulazax versus Alutard SQ Björk**

Comparison	SMD	SD	95% CI
Itulazax vs Alutard SQ Björk	0.174	0.360	(-0.531, 0.879)

CI, confidence interval; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

Resultaten från Bucheranalysen visar inga signifikanta skillnader i DSS mellan Itulazax och Alutard SQ Björk.

## TLV:s diskussion

Itulazax är en tablett som tas sublinguallt dagligen under tre års tid (sublingual allergenspecifik immunterapi, SLIT). TLV bedömer att Alutard SQ Björk är det relevanta jämförelsealternativet till Itulazax. Alutard SQ Björk innehåller samma allergenextrakt som Itulazax men ges i form av subkutana injektioner och behandlingen sker på specialistmottagning (subkutan allergenspecifik immunterapi, SCIT).

Det saknas direkt jämförande studier mellan det Itulazax och Alutard SQ Björk. Företaget har därför kommit in med en justerad indirekt jämförelse utförd med Buchermetod, där effekten för Itulazax jämförs mot Alutard SQ Björk vid allergisk rinokonjunktivit. I analysen har det inkluderats data från kliniska studier med liknande utförande, och behandlingseffekten av Itulazax och av jämförelsealternativet Alutard SQ Björk jämförs i förhållande till en gemensam komparator, placebo. Resultaten visar inga signifikanta effektskillnader mellan Itulazax och Alutard SQ Björk avseende symtom eller behov av symtomlindrande läkemedel.

Indirekta jämförelser är 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.

Företaget har därför även kompletterat ansökan med en litteraturöversikt [15] och med en nätverksmetaanalys [16] där effekten för SLIT jämförs med SCIT vid behandling av patienter med allergisk rinit och/eller astma. Resultaten från nätverksmetaanalysen visar att det inte föreligger några signifikanta effektskillnader mellan SLIT och SCIT vid behandling av patienter med allergisk rinit. Dessa resultat överensstämmer med den litteraturöversikt företaget kommit in med.

På ett immunologiskt-mekanistiskt plan förutsätts inom vården att SLIT och SCIT är likvärdiga trots att det inte finns direkt jämförande kliniska studier [1]. TLV har i tidigare ärende jämfört SLIT med relevant SCIT och bedömde jämförbar behandlingseffekt av allergenspecifik

immunterapi oavsett beredningsform (Grazax, dnr 1471/2006 och Acarizax, dnr 4102/2015) [6] [7].

**TLV:s bedömning:** Utifrån det underlag företaget kommit in med bedömer TLV att behandlingseffekten för Itulazax och Alutard SQ Björk är jämförbar vid behandling av patienter med allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakade av björkpollen.

## 2 Hälsoekonomi

---

Företaget har inkommit med en kostnadsminimeringsanalys som jämför kostnader för behandling med Itulazax med kostnaderna för behandling med Alutard SQ Björk. Övriga parametrar så som livskvalitet och behandlingseffekt antas vara densamma för Itulazax och Alutard SQ Björk.

Tidshorisonten för analysen är 3 år, vilket motsvarar hela behandlingstiden för båda behandlingarna. Analysen utgår ifrån att patienter inom godkänd indikation behandlas, samt att behandlingen inte avbryts.

### 2.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 2.1.1 Kostnader för läkemedlet

Kostnaden för Itulazax är 2 948,80 kronor AUP för en förpackning med 90 tabletter, vilket motsvarar 32,76 kronor per dag. Det finns även en mindre förpackning med 30 tabletter som kostar 1 146 kronor AUP, vilket motsvarar 38,20 kronor per dag. Företaget antar dock i sina beräkningar att endast den större förpackningen används.

I sitt grundscenario räknar företaget att en patient i genomsnitt använder 365,25 tabletter per år. Detta multiplicerat med dagskostnaden för en tablett i förpackningen med 90 tabletter motsvarar en årskostnad på cirka 12 000 kronor.

På TLV:s begäran har företaget skickat in en analys där läkemedelskostnaden för de tre behandlingsåren beräknas på att patienten hämtar ut hela förpackningar. Företaget antar fortfarande att endast förpackningen med 90 tabletter används och har beräknat att 5 förpackningar hämtas ut första behandlingsåret och fyra förpackningar per behandlingsår två respektive tre. Läkemedelskostnaden för Itulazax blir i denna analys högre än i företagets grundscenario.

Alutard SQ Björk har funnits sedan början av 1990-talet och har tidigare ingått i högkostnads-skyddet, men företaget valde att begära utträde för produkten 2013. Efter detta har priset för Alutard SQ Björk på apotek ökat. Företaget menar att det är rimligt att använda det pris som gällde innan utträdet ur förmånerna. I företagets analys kostar en uppdoseringsförpackning 1 580 kronor och en underhållsförpackning 1 176,50 kronor.

Kostnaden för Alutard SQ Björk beror på vilken dosering av läkemedlet som används. Företaget anger att det mest använda uppdoseringsschemat (av de rekommenderade uppdoseringsscheman som finns i produktresumén) i Sverige är upptitrering under loppet av sju veckor, se Tabell 9, och att underhållsdos sedan ges var sjätte vecka. Detta antagande baserar företaget på expertutlåtanden och behandlingspraxis i Stockholm. De hänvisar till TLV:s beslut för uppföljningsvillkoret för Grazax, dnr 2504/2011 [17].

Detta resulterar i 18 doser under första behandlingsåret och 9 doser per behandlingsår två respektive tre.

Vidare antar företaget att den sista dosen i uppdoseringsförpackningen används till den första injektionen i underhållsfasen och att varje underhållsförpackning räcker till fem doser. Detta resulterar i en total läkemedelsåtgång på en uppdoseringsförpackning och 3 underhållsförpackningar under tre behandlingsår.

**Tabell 9 Uppdoseringsschema företaget inkommit med**

Vial (nummer)	Styrka (SQ-U/ml)	Vecka	Injektion (nummer)	Volym (ml)	Dos (SQ-U)
1	100	1	1	0,1	10
2	1 000		2	0,1	100
3	10 000		3	0,1	1 000
	10 000	2	4	0,2	2 000
	10 000		5	0,2	2 000
	10 000	3	6	0,5	5 000
	10 000		7	0,5	5 000
4	100 000	4	8	0,2	20 000
	100 000	5	9	0,4	40 000
	100 000	6	10	0,6	60 000
	100 000	7	11	1,0	100 000

### TLV:s diskussion

I och med kostnadsminimeringsanalysens utgångspunkt i tre fullföljda behandlingsår bedömer TLV att läkemedelskostnaden för Itulazax underskattas om den beräknas på exakt antal tabletter som konsumeras på ett år. Att beräkna läkemedelskostnaden för Itulazax på antal hela förpackningar förefaller vara en beräkning som ligger närmare verkligheten. Det ligger också i linje med hur företaget beräknar kostnaden för Alutard SQ Björk.

I analysen där läkemedelskostnaden för Itulazax beräknas på antal hela förpackningar inkluderas endast den större förpackningen. Detta är att se som ett konservativt antagande, eftersom det leder till en högre total läkemedelskostnad än om en förpackning med 30 tabletter används i början av behandlingen, vilket också skulle täcka in hela behandlingsperioden på tre år.

Läkemedelskostnaden för Alutard SQ Björk är osäker, eftersom det företrädesvis försäljs inom slutenvården och TLV inte vet vad vården betalar för läkemedlet. Läkemedelskostnaden för Alutard SQ Björk har dock en begränsad påverkan på analysen, eftersom den största kostnaden för behandlingen ligger i kostnader för administrering av läkemedlet.

Analysen påverkas på följande sätt av förändringar i kostnaderna för Alutard SQ Björk: Ju högre kostnaderna är för Alutard SQ Björk, desto större blir skillnaden jämfört med kostnaden för Itulazax och desto större blir kostnadsbesparingen i analysen. Att räkna med lägre kostnader för jämförelsealternativet är därför konservativt.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är relevant att utgå från hela förpackningar i beräkningen av läkemedelskostnaden för Itulazax. Att endast förpackningen med 90 tabletter används i detta scenario är konservativt.

TLV bedömer att läkemedelskostnaden för Alutard SQ Björk har en begränsad påverkan på resultaten och kommer att utgå från det tidigare förmånspriset i TLV:s grundscenario. Kostnaden kommer att varieras i känslighetsanalyser.

TLV bedömer även att det är rimligt att räkna med underhållsdosering var sjätte vecka utifrån det material företaget har hänvisat till. Detta antagande kommer att varieras i känslighetsanalyser.



## 2.1.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Patienter som behandlas med Itulazax antas besöka en specialistläkare i allergologi två gånger per år för monitorering av behandlingen. Detta motsvarar sex besök under de tre år som behandlingen pågår.

Patienter som behandlas med Alutard SQ Björk antas besöka en specialistläkare i allergologi för varje administrering av läkemedlet, i enlighet med svensk klinisk praxis. Detta resulterar i 18 besök första behandlingsåret och nio besök andra respektive tredje behandlingsåret. Företaget menar att många patienter inte kan följa den uppdoseringsplan de räknar med i analysen, se ovan, utan att de istället behöver förlänga uppdoseringsperioden till 15 eller 25 veckor. Denna längre uppdoseringsperiod skulle medföra högre kostnader för behandling med Alutard SQ Björk än de som inkluderas i analysen idag.

Kostnaden för dessa vårdbesök har hämtats från Västra sjukvårdsregionens utomlänsprislista, Allergologi Läk bes / Hyposensibilisering [18]. Kostnaden per besök är 1 973 kronor. Företaget har bekräftat för TLV, efter kontakt med Västra sjukvårdsregionens samverkansnämnd, att denna siffra inte inkluderar kostnader för läkemedel vid hyposensibiliseringsbehandling utan endast administreringen.

Företaget har också inkommit med en översikt över vad denna administrering kostar i de övriga sjukvårdsregionerna, förutom Uppsala-Örebro där ingen relevant enhetskostnad identifierades.

Västra sjukvårdsregionen är den enda region som har en kostnad specifikt för hyposensibilisering, varpå man för de andra sjukvårdsregionerna tittat på enhetskostnader utifrån den DRG-kod som inkluderar hyposensibiliseringsbehandling, DRG X710. För Södra sjukvårdsregionen hittades ingen enhetskostnad för denna DRG-kod och man har därför tittat på kostnaden för subkutan tillförsel av läkemedel, DT021. En sammanställning av enhetskostnaderna finns i Tabell 10. Kostnaden per administration varierar mellan 1 973 och 3 320 kronor.

Tabell 10 Sammanställning över enhetskostnad per sjukvårdsregion

Sjukvårdsregion	Kod/ beskrivning	Enhetskost- nad 2019 (kr)	Kommentar
Norra	X710	3 320	
Uppsala-Örebro	-	-	Ingen relevant enhetskostnad identifierad
Stockholms	X710	3 170 / 2 944	Enhetskostnad för SLL/ Gotland.
Sydöstra	X710	2 889	
Västra	Allergologi Läk bes/ Hypo- sensibilisering	1 973	Används i analysen
Södra	DT021	2 361	Åtgärdskod "Läkemedelstillförsel sub- kutan".

För att vidare illustrera enhetskostnaden har företaget undersökt den genomsnittliga kostnaden för denna typ av vårdbesök i SKL:s KPP-databas. Där har man tittat på DRG-koden X710 och huvuddiagnosen Z516 Hyposensibilisering mot allergener. Baserat på ett underlag av cirka 54 000 händelser ser man i databasen att genomsnittskostnaden för 2018 var 3 233 kronor per besök.

## 2.1.3 Indirekta kostnader

I en känslighetsanalys har företaget inkluderat produktionsbortfall för patienterna i samband med vårdbesöken för båda behandlingarna. I denna analys antar företaget att alla patienter har ett produktionsbortfall. Ett vårdbesök antas vara 2 timmar, detta inkluderar själva besöket samt övervakning efter läkemedelsadministrering och transporttid.

Detta motsvarar över tre behandlingsår totalt 12 timmar för patienter som behandlas med Itulazax och totalt 72 timmar för patienter som behandlas med Alutard SQ Björk.

Kostnaden för varje timme produktionsbortfall har baserats på genomsnittlig lön inklusive sociala avgifter och pension [19], vilket resulterar i en kostnad om cirka 313 kronor per förlorad timme.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att enhetskostnaden för administrering och monitorering företaget använder i analysen förefaller rimlig. Även antal besök bedöms vara rimligt utifrån det material företaget har kommit in med.

TLV kommer att inkludera scenarion med indirekta kostnader i TLV:s känslighetsanalyser.

## 3 Resultat

Den bästa uppskattningen av utfallet i kostnadsminimeringsanalysen är att behandling med Itulazax är kostnadsbesparande jämfört behandling med Alutard SQ Björk. Resultaten i TLV:s grundscenario visar en lägre behandlingkostnad för Itulazax om cirka 27 500 kronor för en patient som fullföljer den treåriga behandlingen. Resultaten i analysen påverkas i stor utsträckning av kostnaderna för administrering och monitorering.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 0.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.10 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.3.

I grundanalysen jämförs Itulazax med behandling med Alutard SQ Björk.

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

I sitt grundscenario antar företaget följande:

- Jämförbar behandlingseffekt mellan Itulazax och Alutard SQ Björk.
- Behandlingen fullföljs, inga behandlingsavbrott inkluderas i analysen.
- Läkemedelskostnaden för Itulazax beräknas baserat på att 365,25 tabletter konsumeras per år.
- Läkemedelskostnaderna för Alutard SQ Björk beräknas utifrån det tidigare priset inom förmånerna.
- Uppdosering sker över en period av sju veckor.
- Underhållsdoser ges med sex veckors mellanrum
- Patienter som behandlas med Itulazax antas följa upp behandlingen hos en specialistläkare i allergologi två gånger per år.

#### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario är behandling med Itulazax förknippat med lägre kostnader jämfört med Alutard SQ Björk. Behandlingskostnaden för en patient som fullföljer tre års behandling är nästan 30 000 kronor lägre för Itulazax jämfört mot Alutard SQ Björk.

Tabell 11 Resultat i företagets grundscenario

	Itulazax	Alutard SQ Björk	+/- Kostnader
Läkemedelskostnad	34 866	6 809	28 057
Administration/ monitoreringskostnad	11 497	69 491	-57 995
<i>Totala kostnader</i>	<i>46 363</i>	<i>76 300</i>	<i>-29 937</i>

#### 3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I en känslighetsanalys beräknar företaget kostnader för samtidig behandling med Itulazax och Grazax jämfört med Alutard SQ Björk och Alutard SQ Gräs. Företaget påpekar att samtidig behandling med Itulazax och Grazax inte är godkänt, men inkluderar känslighetsanalysen för att visa hur samtidig behandling skulle påverka kostnadsminimeringsanalysen.

Det som ändras i denna känslighetsanalys gentemot företagets grundscenario är att läkemedelskostnaderna utökas. Kostnaden för Grazax baseras på dess pris inom förmånerna och kostnaden för Alutard SQ Gräs baseras på det senast subventionerande priset från 2013.

Utöver denna känslighetsanalys, resultat i detalj finns i Tabell 13, har företaget även gjort ytterligare känslighetsanalyser. Resultat av samtliga känslighetsanalyser presenteras i Tabell 12.

**Tabell 12 Företagets känslighetsanalyser**

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader
Företagets grundscenario		-29 937
Samtidig behandling mot gräspollenallergi		-5 451
Underhållsbehandling med Alutard var åttonde vecka		-31 844
Uppdosering av Alutard över en period av 15 veckor		-59 000
Läkemedelskostnaden för Alutard SQ Björk baserat på pris från apoteket.se		-56,928
Kostnad för administrering/ monitorering	+ 25%	-62 864
	- 25%	-33 866
Indirekta kostnader	Inkluderade	-48 365
	+ 25%	-52,972
	- 25%	-43,758
Diskontering	0%	-49,088
	5%	-47,914

**Tabell 13 Företagets känslighetsanalys med samtidig behandling mot björk och gräspollenallergi - i detalj**

	Itulazax	Alutard SQ Björk	+/- Kostnader
Läkemedelskostnad - björkpollen	34 866	6 809	28 057
Läkemedelskostnad - gräspollen	31 295	6 809	24 486
Administration/ monitoreringskostnad	11 497	69 491	-57 995
<i>Totala kostnader</i>	77 658	83 109	-5 451

## 3.2 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario är behandling med Itulazax förknippat med lägre kostnader jämfört med Alutard SQ Björk. Behandlingskostnaden för en patient som fullföljer tre års behandling är nästan 27 500 kronor lägre för Itulazax jämfört mot Alutard SQ Björk.

### 3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

De antaganden som skiljer sig mellan TLV:s och företagets grundscenario är:

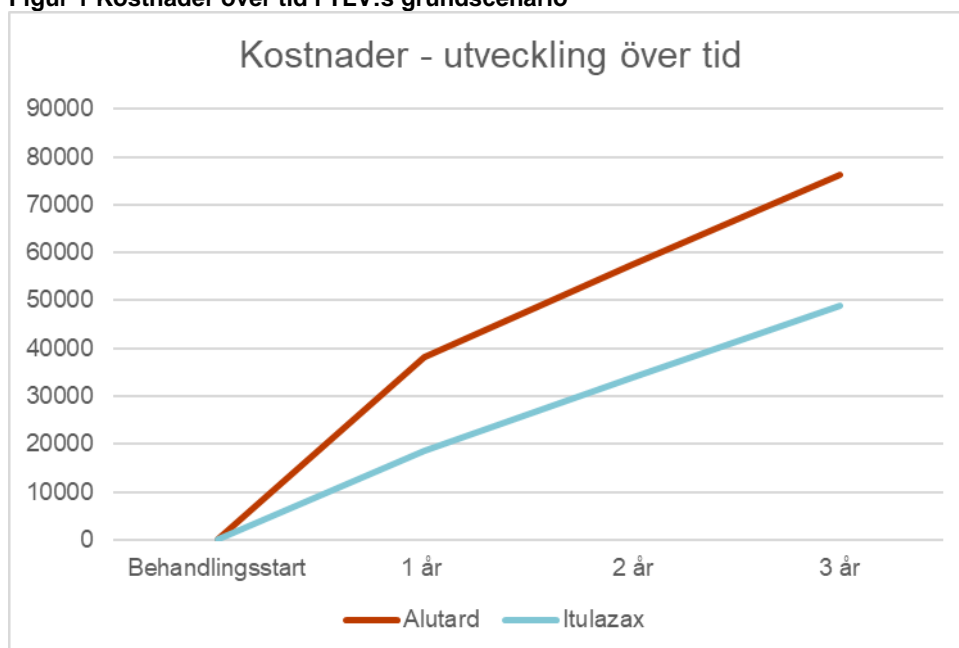
- Läkemedelskostnaden för Itulazax beräknas på antal hela förpackningar som krävs för att en patient ska fullfölja tre års behandling.

### 3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario är behandling med Itulazax förknippat med lägre kostnader jämfört med Alutard SQ Björk. Figur 1 visar hur kostnaderna ackumuleras över tid i analysen för respektive behandling. Figuren visar att behandlingskostnaderna för Itulazax är lägre än behandlingskostnaderna för Alutard under behandlingsperioden.

**Tabell 14 Resultat i TLV:s grundscenario**

	Itulazax	Alutard SQ Björk	+/- Kostnader
Läkemedelskostnad	37 314	6 809	30 505
Administration/ monitoreringskostnad	11 497	69 491	-57 995
<i>Totala kostnader</i>	<i>48 810</i>	<i>76 300</i>	<i>-27 490</i>

**Figur 1 Kostnader över tid i TLV:s grundscenario**

### 3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Det är i dagsläget oklart vad vården betalar för Alutard SQ Björk. Utifrån TLV:s känslighetsanalyser kan man se att vilken kostnad som Alutard SQ Björk har inte har en betydande påverkan för analysen. Även om läkemedelskostnaderna för Alutard SQ Björk sätts till noll är Itulazax kostnadsbesparande.

Att läkemedelskostnaden för Alutard SQ Björk faktiskt skulle vara noll i vården är inte rimligt. Detta scenario som visar dock att det inte är läkemedelskostnaden för Alutard SQ Björk som påverkar utfallet av analysen, utan vårdkostnaderna. Behandling med Itulazax är förknippat med lägre kostnader om cirka 20 500 kronor i denna analys (jämfört med knappt 27 500 i TLV:s grundscenario).

Baserat på denna analys har TLV gjort en ytterligare känslighetsanalys där administrerings/monitoreringskostnaderna varieras. Detta för att undersöka hur mycket utrymme analysen ger för variationer av denna kostnad. När dessa kostnader varieras görs det för båda läkemedel, men kostnaderna för Alutard SQ Björk påverkas mer av förändringarna eftersom den behandlingen kräver fler vårdbesök.

Analysen visar att administrerings/monitoreringskostnaderna kan minska med nästan 35,7% (utöver att läkemedelskostnaden för Alutard SQ Björk är satt till noll) för att kostnaden för behandling med respektive läkemedel ska bli samma, det vill säga att Itulazax i detta scenario är kostnadsneutralt.

**Tabell 15 TLV:s känslighetsanalyser**

Känslighetsanalyser		Itulazax totala kostnader	Alutard SQ Björk totala kostnader	+/- Kostnader
TLV:s grundscenario		48 810	76 300	-27 490
Läkemedelskostnaden Alutard SQ Björk = 0		48 810	69 491	-20 681
Läkemedelskostnad Alutard = 0 och administreringskostnader -35,66%		44 711	44 711	0
Underhållsdosering var 8:e vecka		48 810	64 804	-15 993
Indirekta kostnader - produktionsförlust per vårdbesök	1 timme	50 637	87 340	-36 704
	2 timmar	52 463	98 381	-45 917

### 3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten bedöms vara låg. Det råder osäkerhet kring vad vården betalar för Alutard SQ Björk, men denna kostnad har en mycket begränsad påverkan på resultaten.

Det finns också variationer mellan olika sjukvårdsregioner gällande enhetskostnaden för administrering och monitorering av behandlingen. Den kostnad företaget använder i analysen är den lägsta av de presenterade enhetskostnaderna. TLV bedömer därför att detta inte bidrar till ökad osäkerhet i analysen, relaterat till beslutsproblemet.

### 3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar en försäljning på [-----] kronor AIP.

Ur ett samhällsperspektiv kommer en övergång av användning från Alutard SQ Björk till Itulazax innebära lägre kostnader. Kostnaderna för Itulazax kommer dock i större utsträckning att falla under läkemedelsförmånerna till skillnad från kostnaderna för Alutard som i större utsträckning faller under slutenvården.

Det finns också en möjlighet att fler patienter skulle komma att behandlas med Itulazax, eftersom det är en enklare administreringsform. Detta skulle på sikt kunna leda till att kostnaderna för allergen specifik immunterapi ökar. Att fler patienter som behöver behandling för sin allergi får detta är inte enbart förknippat med kostnader utan också med hälsovinster, vilket i sin tur innebär vinster för samhället. Potentiella hälsovinster har inte analyserats inom ramen för denna ansökan.

### 3.4 Samlad bedömning av resultaten

Sammantaget visar den hälsoekonomiska analysen att behandling med Itulazax är förknippat med lägre kostnader än behandling med Alutard SQ Björk. Detta beror främst på att Itulazax är förknippat med färre vårdbesök än jämförelsealternativet Alutard SQ Björk. I TLV:s grundscenario är skillnaden cirka 27 500 kronor för en patient som fullföljer den treåriga behandlingen. Kostnaderna är lägre för Itulazax under hela behandlingsperioden.

## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Varken NICE eller SMC förefaller ha utvärderat Itulazax.

### 4.2 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 bland annat 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.

ITULAZAX® finns än så länge prissatt och subventionerat i Tyskland och Danmark, AIP priser enligt nedan. Godkända med indikationer enligt SPC. Datum 2019-11-04.

**Tyskland, AIP**

30pack – [----] €

90 pack – [----] €

**Danmark, AIP**

30pack – [----] DKK

90pack – [----] DKK

## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 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.

### 5.2 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.

### 5.3 Praxis

Enligt TLV:s allmänna råd 2003:2 framgår att jämförelsealternativ även kan vara läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna, förutsatt att det är kliniskt relevant. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

## 6 Sammanvägning

---

Allergisk rinit är den vanligaste formen av allergi och finns hos en tredjedel av befolkningen. Symtomen omfattar rinnsnuva, nästäppa, klåda i näsan och nysningar. Symtomen utlöses av en inflammation i näsans slemhinnor efter kontakt med en allergen. Många med allergisk rinit har samtidigt även allergisk konjunktivit (ögoninflammation). Typiska symtom av allergisk konjunktivit är röda och rinnande ögon med besvärande klåda samt ljuskänslighet. Vid allergisk rinit orsakad av pollenallergi är besvären säsongsbundna, det vill säga att besvären börjar under pollensäsongen.

Itulazax är ett allergenextrakt från björkpollen för allergenspecifik immunterapi vid allergisk rinit och/eller konjunktivit orsakad av pollen från den homologa björkgruppen, det vill säga pollen från björk, al, avenbok, hassel, ek och bok. Allergenspecifik immunterapi innebär upprepad administrering av allergenen som patienten är allergisk mot, med syfte att modifiera det immunologiska svaret på allergenen och därmed utveckla tolerans mot den.

Resultaten från placebokontrollerade kliniska studier visar att behandling av vuxna björkpollenallergiska patienter med Itulazax ger förbättrad sjukdomskontroll under pollensäsongen genom minskning av rinokonjunktivsymtom och minskat behov av symtomlindrande läkemedel jämfört med placebo. I allmänhet tolererades Itulazax väl i de kliniska studierna, utan några stora problem med säkerheten.

Itulazax är en tablett som tas sublinguallt dagligen under tre års tid (sublingual allergenspecifik immunterapi, SLIT). TLV bedömer att Alutard SQ Björk är det relevanta jämförelsealternativet till Itulazax. Alutard SQ Björk innehåller samma allergenextrakt som Itulazax men ges i form av subkutana injektioner och behandlingen sker på specialistmottagning (subkutan allergenspecifik immunterapi, SCIT).



Alutard SQ Björk har tidigare ingått i förmånerna, men företaget begärde utträde för produkten 2013. Att läkemedel som inte ingår i förmånerna kan utgöra relevant jämförelsealternativ framgår av TLVAR 2003:2.

Det saknas direktjämförande kliniska studier mellan Itulazax och Alutard SQ Björk. Företaget har därför kompletterat sin ansökan med en justerad indirekt jämförelse utförd med Bucher-metoden, där effekten mellan Itulazax och Alutard SQ Björk vid behandling av patienter med allergisk rinokonjunktivit jämförs. Resultaten från Bucheranalysen visar inga signifikanta skillnader i behandlingseffekt mellan Itulazax och Alutard SQ Björk.

Företaget har även inkommit med en litteraturöversikt och med en nätverksmetaanalys där effekten för SLIT jämförs med SCIT vid behandling av patienter med allergisk rinit och/eller astma. Resultaten från nätverksmetaanalysen visar att det inte föreligger några signifikanta effektskillnader mellan SLIT och SCIT vid behandling av patienter med allergisk rinit. Dessa resultat överensstämmer med den litteraturöversikt företaget kommit in med.

Utifrån det underlag TLV tagit del av bedömer TLV att behandlingseffekten för Itulazax och Alutard SQ Björk är jämförbar vid behandling av patienter med allergisk rinit och/ eller konjunktivit orsakade av björkpollen.

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys där kostnaderna för Itulazax jämförs med kostnaderna för Alutard SQ Björk. Analysen inkluderar läkemedelskostnader samt kostnader för administrering och monitorering av behandlingen.

Osäkerheten i resultaten är låg och ligger främst i att det är okänt vad vården betalar för jämförelsealternativet Alutard SQ Björk. Läkemedelskostnaden för Alutard SQ Björk har dock en mycket begränsad påverkan på analysen.

Sammantaget visar den hälsoekonomiska analysen att behandling med Itulazax är förknippat med lägre kostnader än behandling med Alutard SQ Björk. Detta beror främst på att Itulazax är förknippat med färre vårdbesök än jämförelsealternativet Alutard SQ Björk. I TLV:s grundscenario är skillnaden cirka 27 500 kronor för en patient som fullföljer den treåriga behandlingen. Kostnaderna är lägre för Itulazax under hela behandlingsperioden.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Itulazax står i rimlig relation till nyttan med behandlingen och att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Itulazax ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

## 7 Referenser

---

- [1] Region Stockholms läkemedelskommittées expertgrupp för lung- och allergisjukdomar, "Värdering av allergenspecifik immunterapi 2013," Janusinfo, 2013.
- [2] K. Holmberg, "Rinit, allergisk och dess inverkan på Astma (ARIA)," Internetmedicin, 2019. [Online]. Available: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=1383>.
- [3] Region Stockholm 1177 Vårdguiden, "Pollenallergi," 2019. [Online]. Available: <https://www.1177.se/Stockholm/sjukdomar--besvar/allergier-och-overkanslighet/pollenallergi/>.
- [4] "Produktresumé ITULAZAX 12 SQ-Bet frystorkad tablett," 2019.
- [5] "Läkemedelsbehandling vid astma - behandlingsrekommendation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 26, nr 3, pp. 26-43, 2015.
- [6] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, "Beslut inom läkemedelsförmånerna - Grazax dnr 1471/2006," 2007.
- [7] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, "Beslut inom läkemedelsförmånerna - Acarizax dnr 4102/2015," 2016.
- [8] Paul-Erlich-Institut, "Decentralised Procedure RMS Day 208 Final Assessment Report - ITULAZAX Standardised allergen extract of birch pollen (*Betula verrucosa*)," DE/H4908/001/DC, germany, 2017.
- [9] P. Couroux, H. Ipsen, B. Stage, J. Damkjaer, M. Steffensen, A. Salapatek, K. Lund och P. Würtzen, "A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG4 to allergens from all trees in the birch homologous group," *Allergy*, vol. 74, nr 2, pp. 361-369, 2019.
- [10] T. Biedermann, P. Kuna, P. Panzer, E. Valovirta, M. Andersson, F. d. Blay, D. Thrane, S. H. Jacobsen, B. S. Stage och L. Winther, "The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo controlled phase III trial," *Biologics and immunotherapy*, vol. 143, nr 3, pp. 1058-1066, 2019.
- [11] Quadrant Health Economics, "Systematic Literature Review and Feasibility Assessment of an Indirect Comparison for SQ® Tree SLIT-Tablet," ALK Nordic [Data on file], 2019.
- [12] Quadrant Health Economics, "Indirect Comparison for SQ® Tree SLIT-Tablet and Alutard SQ® birch," ALK Nordic [Data on file], 2019.
- [13] M. B. Arvidsson, O. Löwhagen och S. Rak, "Effect of 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy," *J Allergy Clin Immunol*, vol. 109, nr 5, pp. 777-783, 2002.
- [14] U. Bødtger, L. Poulsen, H. Jacobi och H.-J. Malling, "The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy - a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study," *Allergy*, vol. 57, nr 4, pp. 297-305, 2002.
- [15] ALK Nordic, "Meta-analysis and systematic review comparing sublingual immunotherapy tablets/drops and subcutaneous immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis and/or asthma in adults," ALK Nordic [Data on file], 2019.
- [16] H. Nelson, S. Cartier, F. Allen-Ramey, S. Lawton och M. A. Calderon, "Network Meta-analysis Shows Commercialized Subcutaneous and Sublingual Grass Products Have Comparable Efficacy," *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 3, nr 2, pp. 256-266, 2015.
- [17] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, "Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna - Grazax dnr 2504/2011," 2013.
- [18] Västra Sjukvårdsregionen, "Utömlänspriser 2019," 2019.
- [19] Statistiska centralbyrån, "Genomsnittlig månadslön efter sektor 1992–2017," 2018. [Online]. Available: <https://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/arbetsmarknad/loner-och-arbetskostnader/lonestrukturstatistik-hela->

ekonomin/pong/tabell-och-diagram/genomsnittlig-manadslon-efter-sektor/. [Använd 29 04 2019].

## 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.