

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

Uw brief van  
6 december 2006

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2736510

Datum  
25 april 2007

Ons kenmerk  
PAK/27021586

Behandeld door  
H.J. Gerritsen, apotheker, MPH

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 69

Onderwerp  
Allergeenextract van pollen van Timothee gras (Grazax®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 6 december 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht het geneesmiddel allergeenextract van pollen van Timothee gras (Grazax®), verder timothee gras extract genoemd te beoordelen. De toediening van het geneesmiddel vindt sublinguaal (onder de tong) plaats. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling van timothee gras extract afgerond. Deze beoordeling treft u aan in het CFH-rapport 07/12 allergeenextract van pollen van Timothee gras (Grazax®), dat als bijlage is toegevoegd.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om timothee gras extract niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Uit de CFH-beoordeling blijkt dat de behandeling met timothee gras extract een gelijke therapeutische waarde heeft als de behandeling met timothee gras extract waarbij de toediening subcutaan (onder de huid) plaatsvindt. Een eventuele opname van timothee gras extract in het GVS leidt echter tot aanzienlijke meerkosten. Daarnaast is de doelmatigheid van de behandeling met timothee gras extract in de farmaco-economische analyse onvoldoende onderbouwd.

Tevens adviseert het CVZ u binnen afzienbare termijn aandacht te besteden aan de registratie en de opname in het GVS van de allergeenpreparaten.

Timothee gras extract is geregistreerd voor de behandeling van graspollengeïnduceerde rhinitis en conjunctivitis bij volwassenen met klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE test op graspollen.

De werking van het geneesmiddel is gebaseerd op het principe dat door een langdurige chronische blootstelling aan kleine hoeveelheden allergeen een beschermende immuunrespons kan worden opgebouwd. Hierdoor gaat een latere blootstelling aan het allergeen met minder klachten gepaard.

Met de behandeling dient vier maanden voor de aanvang van het graspollenseizoen te worden gestart. Het gebruik van het middel is 1 sublinguale tablet per dag.

#### Uitkomsten CFH-beoordeling

De CFH komt tot de conclusie dat timothee grasextract niet kan worden geclusterd met een ander geneesmiddel op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Bij een eventuele opname in het pakket dient het geneesmiddel daarom te worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling.

Daarnaast concludeert de CFH dat er op basis van indirecte vergelijking sprake is van een gelijke therapeutische waarde van sublinguale immunotherapie met timothee grasextract ten opzichte van subcutane immunotherapie met timothee grasextract. Een direct vergelijkend onderzoek is niet beschikbaar. Een voordeel van de sublinguale immunotherapie is het grotere gebruiksgemak. Een nadeel ervan is echter het ontbreken van lange-termijn gegevens over de werkzaamheid en effectiviteit.

Verder komt de CFH tot de conclusie dat de doelmatigheid van de sublinguale immunotherapie met timothee grasextract in de farmaco-economische analyse onvoldoende is onderbouwd.

Opname van timothee grasextract in het GVS leidt tot meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. De behandeling met timothee grasextract kost € 1274,- per patiënt per jaar. De behandeling met het meest gebruikte subcutane preparaat kost € 707,- per patiënt per jaar.

Door het grotere gebruiksgemak van het geneesmiddel wordt een stijging van de toepassing van immunotherapie verwacht. Indien drie jaar na opname 22.000 patiënten timothee grasextract zouden gaan gebruiken bedragen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget 12,4 miljoen euro.

De kosten voor huisarts- en polikliniekbezoeken zijn bij het subcutane preparaat echter circa € 277,- per patiënt per jaar hoger dan bij het sublinguale preparaat. Bij een gebruik door 22.000 patiënten bedragen de totale meerkosten van timothee grasextract ten laste van het gezondheidszorgbudget daardoor circa 6,3 miljoen euro per jaar.

#### Overige bevindingen

Tijdens de beoordeling van timothee grasextract kwam naar voren dat geen enkel allergeenpreparaat is opgenomen in het GVS. Verder bleek dat een deel van de allergeenpreparaten ook niet is geregistreerd. Deze situatie vindt zijn oorsprong in de Regeling voortzetting van de aanspraak AWBZ op sera, vaccins en allergeen uit 1993. In deze regeling was bepaald dat de allergeenpreparaten die vóór 1 december 1993 waren aangemeld voor de registratie en de opname in het GVS in aanmerking zouden blijven komen voor vergoeding.

Hoewel een dergelijke regeling voor de allergeenpreparaten sinds 1 juli 1999 niet meer van kracht is, wordt er in de praktijk gehandeld alsof dit wel het geval is. Dit betekent dat de betreffende allergeenpreparaten nog steeds worden vergoed zonder dat zij zijn beoordeeld voor opname in het GVS en voor een deel ook zonder dat zij zijn geregistreerd. Het CVZ vindt dit geen situatie die blijvend wenselijk is.

Veldconsultatie

Tijdens de veldconsultatie zijn diverse veldpartijen geraadpleegd. Zorgverzekeraars Nederland, de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en de fabrikant Alk-Abelló hebben schriftelijke reacties toegezonden. Deze reacties hebben geleid tot enkele tekstuele aanpassingen. De stukken die horen bij de veldconsultatie vindt u in de bijlagen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/12**

### **allergeenextract van pollen van timotheegras (Grazax®)**

Op 23 april 2007 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

<b><i>Uitgave</i></b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b><i>Volgnummer</i></b>	26100989
<b><i>Afdeling</i></b>	Pakket
<b><i>Auteur</i></b>	W.G.M. Toenders
<b><i>Doorkiesnummer</i></b>	Tel. (020) 797 87 50
<b><i>Bestellingen</i></b>	CFH-rapporten staan op de website ( <a href="http://www.cvz.nl">www.cvz.nl</a> ).

## Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. allergeenextract van pollen van timotheegras (Grazax®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.7. Kostenconsequentieraming
3	2.a.8. Conclusie beoordeling doelmatigheid
3	3. Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van VWS d.d. 6 december 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Grazax®
3. FarmacoEconomisch rapport Grazax®
4. Kostenconsequentieraming Grazax®

## 1. Inleiding

In de brief van 6 december 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Grazax®.

Patiënten met seizoensgebonden allergische aandoeningen worden doorgaans behandeld met symptomatische middelen. Sinds een aantal jaren worden patiënten met hardnekkige klachten soms behandeld met immunotherapie, subcutaan of sublinguaal. Deze geneesmiddelen worden vergoed op basis van een besluit uit 1993/1994 maar zijn niet in het GVS opgenomen. De meeste subcutane geneesmiddelen zijn wel geregistreerd, de sublinguale (nog) niet. Sinds 2006 is het allergeenextract voor timotheegraspollen (Grazax®) wel geregistreerd.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### ***2.a. allergeenextract van pollen van timotheegras (Grazax®)***

#### ***Samenstelling***

75.000 SQ-T allergeenextract van pollen van Timotheegras

#### ***Geregistreerde indicatie***

Behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis al dan niet met mild tot matig astma in volwassen patiënten met klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE test op graspollen.

#### ***2.a.1. Voorstel fabrikant***

De fabrikant stelt voor timotheegrasextract op te nemen op bijlage 1B.

#### ***2.a.2. Beoordeling opname in het GVS***

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

#### ***Gelijksoortig indicatiegebied***

#### ***2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid***

Het indicatiegebied waarvoor timotheegrasextract is geïndiceerd is behandeling van graspollen geïndiceerde rhinitis en conjunctivitis. Deze klachten worden in de praktijk meestal behandeld met antihistaminica en/of lokale corticosteroiden.

Echter gezien de farmacologische vorm en het toepassingsgebied wordt timotheegrasextract toegepast als profylacticum voor seizoensgebonden allergische aandoeningen. Dit indicatiegebied komt overeen met dat van de subcutaan toe te dienen preparaten. Deze

preparaten zijn echter niet in het GVS opgenomen

*Conclusie: het indicatiegebied van timothee grasextract komt overeen met die van subcutane immunotherapie voor graspollenallergie. Preparaten voor subcutane toepassing zijn echter niet in het GVS opgenomen. Er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied*

**Gelijke toedieningsweg**

De toedieningsweg van sublinguale timothee grasextract is oraal. De toedieningsweg van subcutane immunotherapie is parenteraal.

*Conclusie: de toedieningsweg komt niet overeen met subcutane immunotherapie.*

**Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Sublinguaal timothee grasextract kan gebruikt worden bij volwassen patiënten, er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 18 en ouder dan 65 jaar. Subcutane immunotherapie kan zowel bij kinderen als bij ouderen worden toegepast

*Conclusie: Beide preparaten zijn over het algemeen voor dezelfde leeftijdscategorie bestemd.*

**Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

Ten opzichte van subcutane immunotherapie lijkt de therapeutische waarde gelijk te zijn. Het gebruiksgemak van sublinguale immunotherapie is groter, de ervaring is echter nog beperkt. De werkzaamheid op korte termijn lijkt overeen te komen met die van subcutane immunotherapie. Er zijn echter nog onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te kunnen trekken over de werkzaamheid op langere termijn en de effectiviteit. Sublinguale immunotherapie heeft als voordeel dat er geen anafylactische shocks zijn waargenomen zoals bij subcutane immunotherapie.

*Conclusie: Er is sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen sublinguaal en subcutaan toe te dienen timothee grasextract.*

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Timothee grasextract is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel

*2.a.5. Conclusie plaats in het GVS*

Timothee grasextract kan niet worden geplaatst op bijlage 1A van het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS timothee grasextract op bijlage 1B moet worden geplaatst.

*2.a.6. Therapeutische waarde bepaling*

Op basis van indirecte vergelijking is er vooralsnog sprake van een gelijke therapeutische waarde voor sublinguale immunotherapie met timothee grasextract ten opzichte van behandeling met subcutane

immunotherapie met timothee grasextract.  
Zie voor meer details het Farmacotherapeutisch rapport.

#### *2.a.7. Kostenconsequentieraming*

Wanneer door eventuele opname van het allergeenextract van graspollen van timothee gras het gebruik van orale immunotherapie na drie jaar toeneemt tot circa 22.000 gebruikers en deze patiënten allemaal het geregistreerde gelyofiliseerde allergeenextract van pollen van timothee gras gebruiken in plaats van het te injecteren allergeenextract bedragen de totale kosten 28 miljoen euro. Ten opzichte van de situatie dat deze patiënten met het allergeenextract in injectievorm behandeld zouden worden bedragen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget dan 12,4 miljoen euro, drie jaar na eventuele opname in het GVS.

Aangezien voor toepassing van sublinguale immunotherapie minder huisarts- of polikliniekbezoek benodigd zijn dan voor subcutane immunotherapie treden er besparingen op ten bate van het zorgbudget. Gemiddeld bedragen deze besparingen € 277,- per patiënt per jaar. Wanneer drie jaar na eventuele opname van het sublinguale allergeenextract 22.000 patiënten sublinguale therapie zouden gebruiken in plaats van subcutane dan bedraagt deze besparing circa 6,1 miljoen euro.

De totale meerkosten voor het gehele gezondheidszorgbudget bedragen, drie jaar na eventuele opname van het sublinguale allergeenextract, 6,3 miljoen euro per jaar indien 22.000 patiënten het middel zouden gaan gebruiken.

#### *2.a.8. Conclusie beoordeling doelmatigheid*

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van allergeenextract van pollen van Timothee gras onvoldoende is onderbouwd. De aanname dat beide interventies een gelijke effectiviteit hebben, welke een kostenminimalisatie analyse zou rechtvaardigen, is onvoldoende onderbouwd. Daarnaast is de analysemethode van de kosten niet vermeld noch beargumenteerd.

### **3. Conclusie**

Timothee grasextract is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan niet worden geplaatst op bijlage 1A. Op basis van indirecte vergelijking is er vooralsnog sprake van een gelijke therapeutische waarde voor timothee grasextract ten opzichte van subcutane immunotherapie. De doelmatigheid van timothee grasextract ten opzichte van subcutane immunotherapie met timothee grasextract is onvoldoende onderbouwd. Opname van timothee grasextract in het GVS gaat gepaard met meerkosten.



De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

# Farmaco Economisch rapport allergeenextract van pollen van Timothee gras (Grazax®)

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel allergeenextract van pollen van Timothee gras (Grazax®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vergelijkende behandeling</b>	In de base-case analyse is de volgende vergelijking gemaakt: 1. allergeen specifieke sublinguale immunotherapie met allergeenextract van pollen van Timothee gras versus 2. allergeen specifieke subcutane immunotherapie met allergeenextract van graspollen (Alutard®)
<b>Effecten</b>	In de vergelijking met subcutane immunotherapie wordt de werkzaamheid van beide behandelingen gelijk verondersteld.
<b>Kosten</b>	De geschatte gemiddelde incrementele kosten (verdisconteerd met 4%) bedragen € 2732 per patiënt over een tijdschijf van drie jaar.
<b>Doelmatigheid</b>	Bij een gelijk veronderstelde effectiviteit zijn de totale kosten van sublinguale immunotherapie lager.
<b>Eindconclusie</b>	De fabrikant claimt dat allergeenextract van pollen van Timothee gras bij de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis, vergeleken met allergeen specifieke subcutane immunotherapie met allergeenextract van graspollen, een kosteneffectieve interventie is. De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van allergeenextract van pollen van Timothee gras onvoldoende is onderbouwd. De aanname dat beide interventies een gelijke effectiviteit hebben, welke een kostenminimalisatie analyse zou rechtvaardigen, is onvoldoende onderbouwd. Daarnaast is de analysemethode van de kosten niet vermeld noch beargumenteerd.

## 2. Inleiding

Allergeenextract van pollen van Timothee gras is geïndiceerd bij de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis bij volwassen patiënten met klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE test op graspollen. Vergoeding wordt, binnen de geregistreerde indicatie, aangevraagd voor de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis al dan niet met licht tot matig astma bij volwassen patiënten met klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE test op graspollen.

De fabrikant claimt dat het sublinguale allergeenextract van pollen van Timothee gras bij de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis vergeleken met subcutane allergeenextract van graspollen (Alutard®) een kosteneffectieve interventie is.

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Voor de groep patiënten waarvoor vergoeding wordt aangevraagd geldt als algemeen advies dat prikkels die klachten veroorzaken zoveel mogelijk moeten worden vermeden. Bij de medicamenteuze behandeling van rhinitis wordt op grond van werkzaamheid, aard en ernst van de klachten en gebruiksgemak gekozen tussen corticosteroiden, antihistaminica en cromoglicinezuur. De plaats van immunotherapie in de eerste lijn is zeer beperkt. De behandeling met sublinguale immunotherapie wordt niet aanbevolen omdat de werkzaamheid nog onvoldoende is aangetoond. Subcutane immunotherapie kan alleen worden overwogen bij patiënten met ernstige klachten die onvoldoende reageren op medicamenteuze behandeling, bij wie de diagnose is geobjectiveerd met bloedonderzoek of huidtest en bij wie geen sprake is van meerdere allergieën<sup>1</sup>.

In de base-case analyse worden de volgende strategieën met elkaar vergeleken:

- Allergeen specifieke sublinguale immunotherapie met allergeenextract van pollen van Timotheegras om graspollen geïnduceerde rhinoconjunctivitis te voorkomen
- Allergeen specifieke subcutane immunotherapie met allergeenextract van graspollen (Alutard®)

*Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.*

#### 3.b. Studiepopulatie

De economische evaluatie is uitgevoerd met data uit het GT-08 multicenter gerandomiseerd onderzoek<sup>2</sup> waarin sublinguale immunotherapie met allergeenextract van pollen van Timotheegras is vergeleken met placebo en een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek<sup>3</sup> waarin subcutane immunotherapie is vergeleken met placebo.

Het GT-08 onderzoek vond plaats in Oostenrijk, Denemarken, Duitsland, Italië, Nederland, Spanje, Zweden en Groot-Brittannië. De studiepoulatie betrof volwassenen (18-65 jaar) die voldeden aan de volgende criteria:

- een klinische historie van graspollen geïnduceerde allergische rhinoconjunctivitis van 2 jaar of langer die gedurende het graspollen seizoen behandeling nodig hebben.
- een klinische historie van ernstige graspollen geïnduceerde allergische rhinoconjunctivitis symptomen die problematisch blijven ondanks symptomatische medicatie
- positieve huidpriktest en positieve specifieke IgE test
- Forced Expiration Volume (FEV) in 1 seconde = 70% van de verwachte waarde
- geen klinische historie van symptomatische seizoensgebonden allergische rhinitis en/of astma veroorzaakt door boom- en onkruidpollen voorafgaand aan of overlappend met het graspollen seizoen
- geen klinische historie van significante actieve allergische rhinitis en/of astma veroorzaakt door een allergeen waaraan de deelnemer regelmatig wordt blootgesteld

In totaal werden 634 patiënten ingesloten in het onderzoek waarvan 40 patiënten (6%) uit Nederland. Deze landen zijn gekozen op basis van overeenkomsten in het gezondheidszorgstelsel. Doordat het aantal patiënten per deelnemend land klein is, zijn geen landspecifieke analyses uitgevoerd maar zijn de data gepooled.

In het onderzoek naar subcutane immunotherapie zijn volwassenen (18-60 jaar) in ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk geïnccludeerd die voldeden aan de volgende criteria;

- een klinische historie van graspollen geïnduceerde allergische rhinoconjunctivitis symptomen die problematisch blijven ondanks symptomatische medicatie
- positieve huidpriktest en positieve specifieke IgE test voor graspollen
- geen significante actieve allergische rhinitis en/of astma veroorzaakt door een ander allergeen
- geen behandeling met specifieke immunotherapie in de afgelopen 5 jaar

In totaal werden 410 deelnemers ingesloten in het onderzoek.

De studiepoulaties komen overeen met de geregistreerde indicatie.

### **3.c. Studieperspectief**

Volgens de richtlijnen<sup>4</sup> dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De fabrikant heeft de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd.

### **3.d. Analyse periode**

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Door de fabrikant worden in de base-case analyse de resultaten gepresenteerd voor een tijdshorizon van drie jaar. De fabrikant stelt dat deze analyseperiode gerechtvaardigd is doordat momenteel gegevens beschikbaar zijn over de effectiviteit gedurende de eerste twee jaar en de behandeling drie jaar duurt. De CFH mist een gevoeligheidsanalyse waarin een langere tijdshorizon (5 tot 10 jaar) wordt gehanteerd.

### **3.e. Modelling**

In het dossier ontbreekt een beschrijving van het gehanteerde model.

## **4. Methoden**

### **4.a. Analyse techniek**

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. Volgens de richtlijnen is een kostenutiliteitsanalyse aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is. Een kosten-minimalisatieanalyse (KMA) is toepasbaar wanneer de klinische uitkomsten van de te vergelijken behandelingen nagenoeg of geheel identiek zijn. De fabrikant stelt dat de effecten van sublinguale immunotherapie gelijk zijn aan die van subcutane immunotherapie op basis van een indirecte vergelijking. In het dossier is derhalve enkel een kosten-minimalisatieanalyse uitgevoerd. Voor de kosten op patiëntniveau werden per patiënt het zorggebruik en ziekteverzuim vermenigvuldigd met de kostprijzen. In het dossier ontbreekt een beschrijving van de analysetechniek van de kosten.

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanname dat de effectiviteit van beide typen immunotherapie, welke een kosten-minimalisatieanalyse zou rechtvaardigen, onvoldoende is onderbouwd. Een directe vergelijking, bijvoorbeeld aan de hand van een non-inferiority trial, is een voorwaarde voor een dergelijke aanname. Daarnaast is de CFH van oordeel dat de gehanteerde analysetechniek onvoldoende is beschreven noch onderbouwd*

### **4.b. Effectparameters**

De fabrikant stelt dat de effecten van sublinguale immunotherapie gelijk zijn aan die van subcutane immunotherapie op basis van het optreden van dezelfde immunologische veranderingen en hetzelfde actieve bestanddeel (alleen andere toedieningsvorm blz. 18). Er is een indirecte vergelijking gedaan tussen sublinguale immunotherapie en subcutane immunotherapie aan de hand van drie klinische onderzoeken<sup>2,3,4</sup> (zie ook sectie 3b).

### **4.c. Kosten**

De kosten per patiënt zijn berekend door zorggebruik en ziekteverzuim te vermenigvuldigen met kostprijzen (uitgedrukt in euro's, prijsjaar 2004).

Voor de vergelijking met subcutane immunotherapie zijn de volgende kosten meegenomen:

- Bezoek aan een arts. Het aantal bezoeken bepaald aan de hand van de samenvatting van de productkenmerken. Aangenomen wordt dat 2/3 van de bezoeken voor subcutane immunotherapie plaatsvindt bij de specialist en 1/3 bij de huisarts. Dit aandeel is gebaseerd op verkoopgegevens uit databestanden van de fabrikant. Alle bezoeken voor sublinguale immunotherapie vinden plaats bij de specialist. Patiënten behandeld met subcutane immunotherapie hebben een twee uur durend consult door reistijd, wachttijd,

behandeltijd en wachttijd na injectie om anafylactische shock uit te sluiten. Patiënten behandeld met sublinguale allergeenextract van pollen van Timothee gras hebben bij het eerste bezoek een twee uur durend consult en bij vervolggconsulten anderhalf uur. Bezoeken en tests gerelateerd aan de diagnose worden gelijk verondersteld voor beide interventies en daarmee achterwege gelaten. De bezoeken zijn gewaardeerd met kostprijzen uit de handleiding kostenonderzoek<sup>5</sup>. Bij de kosten van het bezoek zijn tevens de reiskosten zoals beschreven in de handleiding opgeteld.

- Kosten van de medicatie. Hierbij zijn niet de kosten voor symptoombestrijdende medicatie meegerekend, enkel de kosten voor immunotherapie. Het gebruik van symptomatische medicatie wordt gelijk verondersteld op basis van de gelijke werkzaamheid van de beide vormen van immunotherapie. De jaarlijkse kosten voor sublinguale immunotherapie bedragen € 1274.85. De jaarlijkse kosten voor subcutane immunotherapie bedragen € 735.40. Beide vormen van immunotherapie dienen drie jaar gevolgd te worden.
- Ziekteverzuim. Het ziekteverzuim wordt gebaseerd op het aantal huisartsbezoeken. De fabrikant stelt dat werknemers hun gemiste tijd niet altijd tijdens werktijd kunnen compenseren. Deze aanname wordt onderzocht in een gevoeligheidsanalyse. Het is de vraag of huisartsbezoek bij deze indicatie wel als ziekteverzuim kan worden aangemerkt. De CFH meent dat huisartsbezoek geen valide bron vormt om ziekteverzuim op te baseren.

*Conclusie: De fabrikant heeft enkel de direct medische kosten meegenomen in de analyses en de indirecte kosten zijn gebaseerd op een discutabele bron.*

#### **4.d. Methode modellering**

Zie sectie 3e.

*Conclusie: De CFH mist de analyse van de kostendata.*

#### **4.e. Gevoeligheidsanalyse**

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. Twee gevoeligheidsanalyses zijn in het onderzoek uitgevoerd om de onzekerheid rondom verschillende parameters te kunnen schatten.

- Productieverlies. De invloed van ziekteverzuim wordt gevarieerd door 50% en 0% van de gedane aanname over ziekteverzuim te nemen.
- Verhouding specialist/huisarts. De verhouding specialist/huisarts bezoeken in de groep subcutane immunotherapie wordt gevarieerd van 1/2 en 3/4.

*Conclusie: De CFH kan zich vinden in de genoemde gevoeligheidsanalyses.*

### **5. Uitkomsten**

Hieronder worden de uitkomsten, tenzij anders is vermeld, weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn gerapporteerd.

De resultaten zijn zowel verdisconteerd (kosten met 4%, effecten met 1,5%) als onverdisconteerd weergegeven, voor een tijdshorizon van drie jaar.

#### **5.a. Effecten**

De fabrikant stelt dat de effecten van sublinguale immunotherapie vergelijkbaar zijn met subcutane immunotherapie.

#### **5.b. Kosten**

In tabel 2 zijn de kosten uit de base-case analyse samengevat.

Tabel 2. Gemiddelde kosten per patiënt gedurende drie jaar, in euro's (2004).

	Disconteringsvoet 4%			Disconteringsvoet 0%		
	Sublinguale immuno therapie	Subcutane immuno therapie	Vershil	Sublinguale immuno therapie	Subcutane immuno therapie	Vershil
Direct	€ 3.897	€ 3.937	€ 40	€ 4.049	€ 4.066	€ 17
Indirect	€ 231	€ 2.923	€ 2.692	€ 225	€ 2.852	€ 2.627
Totaal	€ 4.128	€ 6.860	€ 2.732	€ 4.274	€ 6.918	€ 2.644

In het dossier wordt niet de onzekerheid rondom deze schatting weergegeven of vermeld of deze kosten statistisch significant verschillend zijn.

### 5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

De fabrikant gaat uit van een kostenanalyse waardoor geen incrementele ratio's berekend kunnen worden.

### 5.d. Gevoeligheidsanalyse

Bij de aanname dat er geen ziekteverzuim is wegens bezoek aan een arts is het verschil tussen beide behandelingen slechts €40. Wanneer de verhouding specialist/huisarts bezoeken 1/2 is, is er een klein verschil in kosten ten gunste van sublinguale immunotherapie.

## 6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat allergeenextract van pollen van Timothee gras bij de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis, vergeleken met allergeen specifieke subcutane immunotherapie met allergeenextract van graspollen, een kosteneffectieve interventie is.

De CFH is van oordeel dat de doelmatigheid van allergeenextract van pollen van Timothee gras onvoldoende is onderbouwd. De aanname dat beide interventies een gelijke effectiviteit hebben, welke een kostenminimalisatie analyse zou rechtvaardigen, is onvoldoende onderbouwd. Daarnaast is de analysemethode van de kosten niet vermeld noch beargumenteerd.

## 7. Literatuur

1. Sachs APE, Berger MY, Lucassen PLBJ et al. NHG-standaard Allergische en niet-allergische rhinitis. Eerste herziening. Huisarts en Wetenschap 2006; 49(5): 254-265
2. Dahl R, Kapp A, Colombo, G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118; 434-440
3. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, et al. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2): 319-325
4. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006
5. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek (geactualiseerde versie 2004) Rotterdam: iMTA; 2004

# Farmacotherapeutisch rapport allergeenextract van pollen van Timothee gras (Grazax®) bij de indicatie graspollenallergie

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel allergeenextract van pollen van Timothee gras (Grazax®) sublinguale tablet (verder in dit rapport timothee grasextract genoemd). Voor de bepaling van de therapeutische waarde van sublinguale immunotherapie met timothee grasextract bij de behandeling van graspollenallergie is vergeleken met subcutane immunotherapie met allergeenextract.

Bij toepassing van timothee grasextract gedurende één seizoen wordt in één onderzoek een verbetering van de symptoomscore gezien ten opzichte van placebo, en een vermindering in het gebruik van symptoombestrijdende medicatie. Bij het gebruik van subcutane immunotherapie kunnen in enkele gevallen ernstige bijwerkingen optreden waaronder anafylactische shock. In klinische studies met sublinguale immunotherapie met timothee grasextract zijn geen anafylactische shocks waargenomen. Bij sublinguale immunotherapie kunnen echter ook ernstige bijwerkingen optreden waarvoor artsbezoek noodzakelijk is. Lokale bijwerkingen treden vaak tot zeer vaak op bij sublinguale therapie.

De winst in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren is relatief laag. Enerzijds omdat de ziektelast relatief laag is anderzijds omdat het hier een aandoening betreft waarbij slechts gedurende een aantal maanden per jaar klachten optreden.

De ervaring met subcutane immunotherapie is ruim. De ervaring met sublinguale immunotherapie met allergeenextract van timothee gras is nog beperkt.

Vergeleken met subcutane immunotherapie heeft de sublinguale behandeling een groter gebruiksgemak.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Op basis van indirecte vergelijking is er vooralsnog sprake van een gelijke therapeutische waarde voor sublinguale immunotherapie met timothee grasextracten opzichte van behandeling met subcutane immunotherapie met timothee grasextract.

## Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	allergeenextract van pollen van Timothee gras
<b><i>Samenstelling</i></b>	gelyofiliseerd allergeenextract van pollen van Timothee gras
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	Behandeling van graspollengeïnduceerde rhinitis en conjunctivitis bij volwassenen met klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE test op graspollen.
<b><i>Dosering</i></b>	Dagelijks 1 tablet sublinguaal innemen. Klinisch effect in het eerste behandelingsseizoen wordt verkregen indien de behandeling ten minste 4 maanden vóór het begin van het graspollenseizoen start en tijdens het graspollenseizoen wordt voortgezet. Indien de behandeling 2-3 maanden voor het seizoen start kan al effect worden bereikt.
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	Het doel is om een immuunrespons op te wekken tegen het allergeen waarmee de patiënt wordt behandeld. Het complete en exacte werkingsmechanisme is niet volledig bekend. Na behandeling met timothee grasextract wordt een systemische competitieve antistofrespons opgewekt tegen grassen en wordt een toename in specifiek IgG opgewekt.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas<sup>1)</sup> (zie bijlage 1).

## 2. Uitgangspunten beoordeling

### 2.a. Toepassingsgebied

Hyposensibilisatie (allergeen immunotherapie) is voornamelijk empirisch ontwikkeld. Met de huidige hyposensibilisatievloeistoffen zijn effecten gerapporteerd: preventie of afname van het natuurlijke beloop van allergische rinitis naar astma; en remming van de ontwikkeling van allergieën op meerdere allergenen bij kinderen die gevoelig zijn voor één allergeen.

In onderzoeken zijn tijdens en na de immunotherapie verschillende effecten op de immuunrespons waargenomen, waaronder veranderingen in antilichaamproductie (IgG), cytokinenproductie, de T-cel activatie en lokale inflammatoire reacties.

Hyposensibilisatie kan worden toegepast bij patiënten met een duidelijk vastgestelde, ernstige allergie. Bovendien moet een duidelijke, door specifiek IgE tot stand gekomen allergie van één of meer allergenen aanwezig zijn. Gebaseerd op de oude veiligheidsdata was toepassing voorheen beperkt tot patiënten waarbij de bekende symptomatische therapieën (vermijden van allergeen; antihistaminica, cromoglicinezuur, corticosteroïden) onvoldoende succes hadden of niet uitvoerbaar waren. Aangezien is gebleken dat de resultaten van hyposensibilisatie beter zijn wanneer met één of met enkele allergenen wordt behandeld, gaat de voorkeur er naar uit om alleen patiënten te behandelen die slechts voor 1 of enkele allergenen zijn gesensibiliseerd. Korte kuren bestaande uit enkele injecties voorafgaande aan het seizoen toegediend, zijn beduidend minder effectief dan de ononderbroken behandeling gedurende enige jaren. Uit onderzoek is gebleken dat dergelijke korte kuren minder effectief zijn dan de toediening van nasale corticosteroïden. In een relatief vroeg stadium van het ziekteproces lijkt de behandeling meer succes te hebben dan wanneer de therapie pas wordt ingezet als de patiënt al vele jaren aan zijn allergie lijdt.

De indicatie dient door een specialist te worden gesteld. De behandeling met subcutane immunotherapie dient in de regel drie tot vijf jaar te worden gecontinueerd en kan worden beëindigd wanneer er minimaal één jaar lang geen duidelijke klachten zijn geweest en vrijwel geen medicatie is gebruikt. Indien binnen één à twee jaar geen duidelijke verbetering is opgetreden, moet de behandeling worden gestaakt. De behandeling kan het best aanvagen na een periode waarin de expositie aan het betreffende allergeen het grootst is geweest, dat wil zeggen graspollenallergie omstreeks september (niet in het voorjaar!).

Bij subcutane immunotherapie worden vaak meerdere grassoortallergenen tegelijk toegepast. Timothee grasextract bevat alleen timotheepollen. In Nederland is dit de belangrijkste graspol waarop mensen allergische reacties ontwikkelen. Er is wat betreft graspollenallergie sprake van kruisallergeniciteit tussen de diverse grassoorten. Niet duidelijk is of dit ook in enige mate geldt voor boompollen.

### 2.b. Keuze vergelijkende behandeling

De geregistreerde indicatie van timothee grasextract is: behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis bij volwassen patiënten met klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidtest en/of specifieke IgE test op graspollen. In het algemeen wordt aan patiënten met een allergische aandoening geadviseerd om allergenen zoveel mogelijk te vermijden.

De meest gebruikte behandeling voor het geval er symptomen optreden van allergische rhinitis of conjunctivitis is toepassing van de niet-klassieke antihistaminica zoals (levo-) cetirizine of (des-) loratadine. Wanneer de klachten matig tot ernstig van aard zijn wordt dit vervangen door, of aangevuld met (lokale) glucocorticosteroïden.

In een aantal gevallen wordt behandeld met immunotherapie, bijvoorbeeld wanneer met de gebruikelijke behandeling onvoldoende effect bereikt wordt en er sprake is van een allergie voor specifiek één of meerdere allergenen.<sup>2)</sup>

Aangezien de farmacologische vorm en de toepassing van timothee grasextract het meest overeenkomt met andere immunotherapie wordt voor een beoordeling van de therapeutische waarde vergeleken met subcutaan toegediende immunotherapie.



## **2.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 7 dec 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'SLIT' OR 'sublingual immunotherapy' OR 'GRAZAX' AND/OR immunotherapy AND allergy, 'SLIT' AND 'SCIT' gelimiteerd met RCT.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a Werkzaamheid en effectiviteit**

De werkzaamheid van subcutane immunotherapie met graspollen allergeenextract is in verschillende studies aangetoond.<sup>4,5,6,7,8</sup>

De effectiviteit van sublinguale immunotherapie in het algemeen is in een systematische review en meta-analyse bevestigd.<sup>9</sup> Om de werkzaamheid van timothee grasextract vast te stellen is vergeleken met placebo. Als eindpunten wordt gekozen voor symptoomreductie gemeten aan de hand van een symptoomscorelijst en aan de hand van het gebruik van symptoombestrijdende medicatie als maat voor het optreden van klachten die behandeling behoeven.

De GT-08 studie is een fase III studie waarin behandeling met timothee grasextract is vergeleken met placebo gedurende 1 graspollenseizoen. Symptomatische therapie was in beide onderzoekarmen, indien nodig, toegestaan. De behandeling werd gestart 4-6 maanden voor het graspollenseizoen. Timothee grasextract bleek werkzamer dan placebo. Deze studie ondersteunt de hypothese dat een lange therapieperiode voorafgaand aan het graspollenseizoen belangrijk is om effect te verkrijgen in het eerste pollenseizoen. De rhinoconjunctivitis symptoom score verbeterde met 30% ( $p < 0.0001$ ) vergeleken met placebo en de medicatie toediening verminderde met 38% ( $p < 0.0001$ ) vergeleken met placebo. Het resultaat voor andere eindpunten was vergelijkbaar.

De GT-02 en GT-07 studies zijn gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd om werkzaamheid aan te tonen). 855 patiënten met allergische rhinitis zijn in de GT-02 studie 8 weken behandeld met drie doseringen van het allergeenextract of placebo<sup>10</sup> Bij de GT-02 zijn als eindpunten gekozen de gemiddelde rhinoconjunctivitis symptoomscore en het gemiddelde aan medicatiegebruik gedurende het gehele pollenseizoen. In deze studie werd geen statistisch significant verschil aangetoond in effect voor timothee grasextract ten opzichte van placebo. De rhinoconjunctivitis symptoomscore verbeterde met 16% ( $p = 0.071$ ) en de medicatie inname verminderde met 28 % ( $p = 0.047$ ) vergeleken met placebo.

In de GT-02 zijn patiënten geïncludeerd met lichte allergische symptomen. In de GT-07 werd bij een post hoc analyse bevestigd dat een behandelings-effect beter zichtbaar gemaakt kon worden bij vroegtijdig starten met de therapie.

Op basis van de GT-02 en GT-07 studies alleen kan de werkzaamheid timothee grasextract onvoldoende worden aangetoond. Deze twee studies kunnen alleen als ondersteunend voor de GT-08 studie worden gezien. (NB in het Public Assessment Report wordt eenzelfde conclusie getrokken met betrekking tot de GT-02 en GT-07 studies).

De werkzaamheid en veiligheid van timothee grasextract is niet vastgesteld bij patiënten met duidelijke klachten in het graspollenseizoen die werden veroorzaakt door andere allergenen dan graspollen.

Tabel.1 Resultaten verkregen na het eerste graspollenseizoen met timotheepollenextract, behandeling vanaf 16 weken voor de start van het graspollenseizoen en gedurende het graspollenseizoen.

	Timothee grasextract	placebo	Relatief verschil	p-waarde
<i>Primaire eindpunten</i>				
Rhinoconjunctivitis symptoom score	2,4 (SD 1,6)	3,4 (SD 2,2)	30% [20%;39%]	<0,0001
<sup>1</sup> Rhinoconjunctivitis medicatiescore <sup>2</sup>	1,5 (SD 1,9)	2,4 (SD 2,5)	38% [22%;54%]	<0,0001
<i>Secundaire eindpunten</i>				
Algemene evaluatie <sup>43</sup>	82%	55%	49%[36%;63%]	<0,0001
Well days <sup>4</sup>	53%	44%	21% [11%;31%]	<0,0001

1. Symptoom score: de gemiddelde dagelijkse rhinoconjunctivitis score voor elke persoon voor het graspollenseizoen. Rhinoconjunctivitis klachten zijn loopneus, verstopte neus, niezen, jeuk aan de neus, irriterende/rode/jeukende ogen.
2. Medicatiescore: gemiddelde dagelijkse rhinoconjunctivitis medicatiescore voor elke persoon voor het graspollenseizoen. Medicatie die werd gebruikt: loratadine, budesonide neusspray en prednison.
3. Algemene evaluatie: het percentage personen met verbeteringen van rhinoconjunctivitis klachten tijdens het behandelingsseizoen in vergelijking met het voorgaande seizoen.
4. Welldays: het percentage dagen waarop personen geen medicatie gebruikten en een klachtenscore lager dan 2 hadden.

Uit een ongepubliceerde synopsis van een interim-analyse van de GT-08 extensiestudie blijkt dat in de groep die werd doorbehandeld met het allergeenextract het verschil in symptoomscore en medicatiescore ten opzichte van placebo in het tweede behandelingsseizoen in dezelfde orde van grootte viel als de verschillen die zijn waargenomen in het eerste behandelingsseizoen. 169 van de 316 patiënten die aan het begin van de studie gerandomiseerd waren naar de actieve groep voltooiden ook het tweede jaar van de behandeling. Hierbij is waarschijnlijk selectie opgetreden van patiënten die een positief resultaat in het eerste jaar ondervonden, dit is echter niet uit de gepresenteerde gegevens af te leiden. De actieve behandelgroep had in het tweede behandeljaar relatief meer patiënten met ernstige graspollenallergie dan in het eerste jaar. Gegeven de twijfels over de kwaliteit van de blinding dienen deze tussentijdse resultaten dan ook met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

De gepresenteerde gegevens met betrekking tot de bijwerkingen in de extensiestudie roepen de nodige vragen op. Zo treden in de placebogroep in het tweede behandelingsseizoen meer "gemiddeld ernstige" bijwerkingen op dan in de actieve groep (61% vs. 45%) terwijl in het eerste behandelingsseizoen in de placebogroep minder "gemiddeld ernstige" bijwerkingen optraden dan in de actieve groep (24% vs. 37%). Het optreden van lichte en ernstige bijwerkingen nam in de placebogroep ook toe ten opzichte van het eerste behandelingsseizoen, respectievelijk van 56% naar 70% en van 12% naar 21%. In de actieve groep werd een dergelijke verschuiving niet waargenomen.

Uit de studies van o.a. Frew<sup>4</sup>, Durham<sup>5</sup>, Varney<sup>6</sup>, Walker<sup>8</sup> blijkt dat subcutane immunotherapie, met name bij patiënten met ernstige klachten en waarbij symptomatische therapie onvoldoende effectief is, een aanvulling op de behandeling vormt. Behandeling met subcutane immunotherapie vermindert duidelijk de rhinoconjunctivitis klachten en vermindert ook het gebruik van symptomatische therapie. De gemiddelde percentages voor de rhinoconjunctivitis symptoomscore zijn ten opzichte van placebo gemiddeld rond de 30% lager. De medicatiescores zijn ook lager ten opzichte van de placebogroep (rond de 40%).

Daarnaast blijkt dat subcutane immunotherapie gedurende 3-4 jaar bij een aanzienlijk aantal patiënten een aanhoudende klinische remissie te geven.

#### Discussie:

Blinding van de patiëntgroepen is een probleem omdat bij een aanzienlijk deel (volgens de GT-08 studie bijna de helft) van de patiënten die behandeld worden met timothee grasextract jeuk in de mond optreedt, ook jeukende oren komt vaak voor. Een belangrijk nadeel is dat de gepubliceerde data slechts werkzaamheidsgegevens over 1 seizoen laten zien. Ongepubliceerde resultaten van een tweede behandelingsseizoen bij een deel van de patiënten uit de GT-08 studie laten ook een effect in het tweede behandelingsseizoen zien, al kunnen bij de methodologische kwaliteit van de studie de nodige vraagtekens worden gezet. Klachten van allergie kunnen per jaar verschillen, afhankelijk van de blootstelling en de prikkelbaarheid van het immuunsysteem. Voor de subcutane immunotherapie zijn al wel gegevens over de werkzaamheid over een langere periode bekend.

Er is niet duidelijk gerapporteerd wat de redenen zijn van uitval binnen de studies. De resultaten die zijn gerapporteerd voor de eindpunten laten enige verbetering van klachten zien. Er is geen vergelijkend onderzoek gedaan met subcutane immunotherapie. Indirecte vergelijkingen laten geen grotere werkzaamheid of effectiviteit van timothee-grasextract zien. Opgemerkt moet worden dat in een aantal van de studies met subcutane immunotherapie vaak patiënten met ernstiger klachten zijn opgenomen.

Methodologisch zijn de onderzoeken met timothee-grasextract van onvoldoende kwaliteit om conclusies te kunnen trekken over de werkzaamheid op langere termijn en de effectiviteit.

#### Conclusie:

Bij toepassing van timothee-grasextract gedurende één seizoen wordt in één placebogecontroleerd onderzoek verbetering gezien van de symptoomscore en is een vermindering in het gebruik van symptoom bestrijdende medicatie waargenomen. Op basis van een vervolgonderzoek lijkt dit effect zich ook in het tweede behandelstadium voort te zetten. Deze gegevens zijn echter niet gepubliceerd en dienen met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Gegevens over aanhoudende klinische remissie na staken van de behandeling zijn niet gepresenteerd.

Direct vergelijkend onderzoek met subcutaan toegediende immunotherapie ontbreekt.

Op basis van indirecte vergelijking lijkt de werkzaamheid in het eerste behandelstadium in dezelfde orde van grootte te liggen als die van subcutane immunotherapie.

Op basis van de beschikbare gegevens kunnen geen definitieve conclusies over de werkzaamheid op langere termijn en de effectiviteit worden getrokken.

#### **4.b Bijwerkingen**

Volgens het Public Assessment Report zijn bij 70% van 722 volwassenen die gedurende een redelijke tijd met timothee-grasextract zijn behandeld, bijwerkingen gemeld. In de meeste gevallen betrof dit klachten van de orofarynx. De reacties begonnen meestal direct na inname van de medicatie en hielden enkele minuten tot een uur aan. Na 1 tot 7 dagen verminderen de klachten doorgaans. De lokale reacties uitten zich in orofaryngeale zwelling, zwelling van de tong of lippen. Angio-oedeem is gemeld.

Er zijn geen anafylactische reacties gemeld, hoewel een aantal patiënten wel ernstige klachten hadden. Deze bleken niet levensbedreigend. Wanneer een ernstige allergische reactie zich voordoet is dit meestal na inname van de eerste tablet. Dit is de reden om de eerste dosis onder medisch toezicht in te nemen. Bij 2 patiënten die met een hoge dosering zijn behandeld trad een gevaarlijke zwelling van de keelholte op. Ook bij een lage dosering is bij één patiënt angio-oedeem opgetreden met zwelling van de farynx, waarvoor behandeling nodig was.

Bijwerkingen die zeer vaak (= 10%) voorkomen bij gebruik van timothee-grasextract zijn: jeukende oren, irritatie van de keel, niezen, oedeem in de mond, jeuk in de mond. Vaak optredende bijwerkingen (1-10%) zijn: hoofdpijn, verstoorde sensatie in de mond, jeukende ogen, conjunctivitis. Hoesten, astma, keelholteontsteking, hevige rhinitis, verstopte neus, geïrriteerde neus, ontstoken neus, beklemd gevoel in de keel, zwelling van de orofarynx. Gestoorde spijsvertering en misselijkheid, orale hypostase of onaangenaam gevoel in de mond, blaren in de mond, gezwollen of pijnlijke tong. Jeuk, vermoeidheid. Verder dient bij ernstige systemische reacties zoals angio-oedeem, moeite met slikken, moeite met ademen, verandering van stem of een vol gevoel in de keel, een arts te worden geraadpleegd en de behandeling te worden gestopt. Bij subcutane toepassing van immunotherapie is gemeld: Alutard<sup>17</sup> Zeer vaak (=10%): Algemeen ongewenste werking en reactie op de injectieplaats (vroeg en late reacties, noduli). Vaak (1-10%): Ongewenste werking van het immunologische systeem (vroeg en late systemische reacties). Zelden: Ongewenste werking van het immunologische systeem (Anafylactische shock).

Bij het gebruik van Purethal<sup>16</sup> zijn gemeld: zwelling, roodheid en overgevoeligheid rondom de injectieplaats. In zeldzame gevallen kunnen subcutane noduli op de plek van de injectie. Deze verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken tot 4 maanden. Systemische reacties: conjunctivitis, rhinitis, Quinckens oedeem, bronchoconstrictie, vermoeidheid, larynxoedeem, urticaria en/of anafylactische shock. Verergering van de allergische aandoening kan zich voordoen. Uit de ervaring blijkt dat dit zich meestal binnen 30 minuten na de injectie aankondigt. Ernstige atopische dermatitis kan tijdens immunotherapie verergeren. Het kan in een enkel geval voorkomen dat pre-existente eczematuze afwijkingen worden geactiveerd.

Er zijn meerdere meldingen gemaakt van ernstige reacties na gebruik van sublinguale immunotherapie. Ondanks het ontbreken van aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen in klinisch onderzoek, ontvingen de inspectie voor de Gezondheidszorg en het Lareb meerdere meldingen van soms ernstige lokale verschijnselen na gebruik van orale en sublinguale allergeenspecifieke immunotherapie. Mogelijk is er een aanzienlijke onderrapportage.<sup>14</sup>

**Conclusie:**

Bij het gebruik van sublinguale immunotherapie met timothee grasextract komen zeer vaak bijwerkingen in de orofarynx voor. Daarnaast kunnen ook ernstige bijwerkingen optreden waarvoor het raadplegen van een arts benodigd is. Met subcutane immunotherapie komen vaak lokale reacties op injectieplaats voor en kan ook anafylactische shock optreden, iets wat bij sublinguale therapie niet in de klinische studies is waargenomen.

**4.c Kwaliteit van leven**

Er is onderzoek gedaan naar verbetering van de kwaliteit van leven met het gebruik van timothee grasextract. In het GT-08 onderzoek is de gebruikte (secundaire) effectparameter de rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire score. Deze verbeterde 17% ten opzichte van de score van de met placebo behandelde patiënten. De winst in het aantal voor kwaliteit van leven gewonnen levensjaren is echter beperkt. Enerzijds wordt dit veroorzaakt doordat de ziektelast van hooikoorts laag<sup>18</sup> is. Ondanks dat patiënten wel degelijk veel hinder kunnen ondervinden van de klachten van hooikoorts, zijn er geen ziekteverschijnselen die leiden tot een hoge ziektelast zoals een vermindering in het vermogen om te bewegen, algemene dagelijkse verzorging of cognitieve vermogens. Anderzijds is de winst uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gewonnen levensjaren beperkt doordat de aandoening seizoensgebonden is en het verlies van kwaliteit van leven op jaarbasis dus beperkt is.

**Conclusie:**

De winst op de kwaliteit van leven uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren is beperkt omdat de ziektelast relatief laag is en het optreden van de aandoening op jaarbasis beperkt is. In een ziektespecifieke vragenlijst werd een verbetering van 17% gevonden ten opzichte van placebo.

**4.d Ervaring**

Het extract dat wordt gebruikt in timothee grasextract wordt al jaren gebruikt in een subcutaan graspollenextract dat sinds 1996 in Nederland is geregistreerd.

De ervaring met subcutane immunotherapie is ruimer dan met sublinguale.

**Conclusie:**

De ervaring met subcutane immunotherapie is ruim. De ervaring met sublinguale immunotherapie is beperkt.

**4.e Toepasbaarheid**

Een vaak voorkomende comorbiditeit van graspollen geïnduceerde rhinoconjunctivitis is astma.

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van timothee grasextract tijdens de zwangerschap en lactatieperiode. Bij zwangerschap geen behandeling starten, eventueel kan een bestaande behandeling wel worden voortgezet.

Immunologische systeemziekten, zoals SLE, maligniteiten, ernstig of niet goed gecontroleerde astma, ontstekingen in de mondholte met ernstige klachten zoals lichen planus met ulceraties en mycosis vormen een contra-indicatie.

Patiënten die met immunotherapie worden behandeld kunnen antiallergische medicatie gebruiken als zij last hebben van allergenen. Gelijktijdige behandeling met symptomatische antiallergische medicatie (bijv. antihistaminica, corticosteroiden en mestcel stabilisatoren) kan bij de patiënt de tolerantiegrens op de immunotherapie verhogen.

**Conclusie:**

Timothee grasextract is breed toepasbaar.

**4.f. Gebruiksgemak**

Timothee grasextract is een orale therapie. Dagelijks in te nemen als 1 tablet gedurende 4 maanden voor aanvang van het graspollenseizoen tot het eind van het seizoen. Na inname van de tablet sublinguaal, wordt slikken afgeraden gedurende 1 minuut en eten en drinken gedurende 5 minuten. De subcutane toediening is (bijvoorbeeld\*) in eerste instantie wekelijks, na 8 weken om de week, afbouwend naar maandelijks.

**Conclusie:**

Vergeleken met subcutane immunotherapie heeft de sublinguale behandeling een groter gebruiksgemak.

**5. Overige overwegingen****5.a. Kosten**

Zie voor een uitgebreide beschrijving van de kostenconsequentieraming de bijlage.

Preparaat	Merknaam	Onderhoudsdosering	Apotheekinkoopprijs (exclusief Btw) (Per maand)
Lyophilisaat van allergeenextract van pollen van timothee gras.	Grazax®	1 lyophilisaat per dag	€110,-
Allergeenoplossing met gezuiverde, gevriesdroogde allergeenextract.	Oralgen®	20 druppels allergeenoplossing, tweemaal per week.	€ 123,-
Injectievloeistof met uit graspollen geïsoleerde allergenen.	Alutard® Pollen	1x in de zes weken één injectie	ca. € 56-

**5.b. Bijzonderheden**

Het timothee grasextract is goedgekeurd via de wederzijdse erkenningprocedure. Zweden is hierbij het referentieland. Het geneesmiddel betreft timothee grasextract. Niet duidelijk is aangegeven in hoeverre het relevant is te behandelen met immunotherapie in het geval er meerdere allergieën bestaan bij de patiënt.

**6. Door de fabrikant aangegeven waarde van timothee grasextract****6.a. Claim van de fabrikant**

De fabrikant claimt therapeutisch meerwaarde ten opzichte van de huidige beschikbare therapeutische behandelingen. Volgens de fabrikant is timothee grasextract de eerste sublinguale immunotherapie in tabletvorm waarvan de therapeutische waarde is aangetoond.

**6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

Bij de behandeling van door graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis is er een meerwaarde aangetoond bij een korte termijn behandeling van 1 seizoen ten opzichte van geen behandeling of symptoombestrijding.

Ten opzichte van subcutane immunotherapie lijkt de therapeutische waarde gelijk te zijn. Het gebruiksgemak van sublinguale immunotherapie is groter, de ervaring is echter nog beperkt. De werkzaamheid op korte termijn lijkt overeen te komen met die van subcutane immunotherapie. Er zijn echter nog onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te kunnen trekken over de werkzaamheid op langere termijn en de effectiviteit. Sublinguale immunotherapie heeft als voordeel dat er geen anafylactische shocks zijn waargenomen zoals bij subcutane immunotherapie.

## 7. CFH-advies

### 7.a. Achtergrond

Op grond van indirect vergelijkend onderzoek lijkt de werkzaamheid, na 1 seizoen evaluatie, van sublinguale toepassing van timothee grasextract overeen te komen met die van subcutane immunotherapie. Bijwerkingen komen frequent voor maar zijn over het algemeen licht van aard. Het risico op ernstige bijwerkingen is niet uit te sluiten. Sublinguale immunotherapie kent een groter gebruiksgemak. Tot nu toe zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om te concluderen dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde van timothee grasextract ten opzichte van de subcutane immunotherapie.

### 7.b. CFH Advies

Bij de behandeling van recidiverende, seizoensgebonden allergische klachten ten gevolge van graspollenallergie heeft symptomatische behandeling met antihistaminica of lokale corticosteroiden de voorkeur. Pas bij ernstige, klinisch relevante klachten die onvoldoende reageren op optimale symptomatische behandeling is toevoeging van immunotherapie op zijn plaats. Bij de keus voor sublinguale of subcutane immunotherapie met allergeenextract van timothee gras dient op individueel niveau een afweging te worden gemaakt. De voordelen van sublinguale immunotherapie liggen op het gebied van veiligheid en gebruiksgemak. Nadelen zijn het gebrek aan gegevens over werkzaamheid op langere termijn en over effectiviteit, alsmede de nog beperkte ervaring.

## 8. Literatuur

1. Van Loenen et al. Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, Diemen 2007.
2. Nederlandse Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Allergische en niet-allergische rhinitis. 2006.
3. Registratietekst Grazax, allergeenextract van pollen van Timothee gras.
4. Frew JF, Powell RJ, et al. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 319-325.
5. Durham SR, Walker SM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *NEJM* 1999; 468-474.
6. Varney VA, Gaga M, et al. Usefulness of immunotherapy in patients with severe uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 265-269.
7. Dahl R, Kapp A, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 434-440.
8. Walker SM, Varney VA, et al. Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy* 1995; 405-413.
9. Wilson DR, Torres Lima M. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 4-12.
10. Durham SR, William H. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 802-809.
11. Dahl R, Stender A. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 185-190.
12. Kleine-Tebbe J, Ribel M. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006; 181-184.
13. Malling HJ, Lund L. Safety and Immunological Changes During Sublingual Immunotherapy With Standardized Quality Grass Allergen Tablets. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 162-168.
14. Aarnoudse AL, Bergen van den H. Een lokale bijwerking van sublinguale immunotherapie. *NTvG* 2006 ;1632-1634.
15. Dunsky EH, Goldstein MF. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006 1235-1244.
16. Purethal registratietekst. [www.CBG-meb.nl](http://www.CBG-meb.nl)
17. Alutard registratietekst. [www.CBG-meb.nl](http://www.CBG-meb.nl)

26099135 def. versie (Grazax®)

18. Ziektelast toegepast op het geneesmiddelpakket, College voor zorgverzekeringen, Diemen 2003

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 maart 2007.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 18/D van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Kostenconsequentieraming van opname van allergeenextract van pollen van Timothee gras (Grazax®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

### 1. Inleiding

Het gelyofiliseerde allergeenextract van pollen van Timothee gras is geregistreerd voor de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis bij volwassen patiënten met klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE test op graspollen<sup>1</sup>. Er is bij door graspollen veroorzaakte rhinitis en conjunctivitis sprake van een allergische reactie. Deze verschijnselen worden ook wel pollinose of seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis genoemd, ofwel hooikoorts.

Met behandeling met dit allergeenextract dient minimaal vier maanden voordat het graspollenseizoen begint te worden begonnen. Door een langdurige chronische blootstelling aan kleine hoeveelheden allergeen (immunotherapie) wordt getracht een beschermende immuunrespons op te wekken, zodat latere blootstelling aan het allergeen met minder klachten gepaard gaat.

In Nederland wordt hooikoorts vooral veroorzaakt door stuifmeel, afkomstig van bloeiende bomen, grassen en onkruiden in het voorjaar en de zomer. Het gelyofiliseerde allergeenextract van pollen van Timothee gras is bestemd voor immunotherapie tegen door graspollen veroorzaakte klachten. De bloeiperiode van grassen valt in Nederland grofweg tussen half mei en eind juni, maar er zijn jaren waarin er half april al flinke hoeveelheden graspollen vrijkomen.<sup>2</sup>

De behandeling van allergische aandoeningen bestaat uit vier pijlers: indien mogelijk vermijden van het allergeen (sanatie), patiënteneducatie, medicamenteuze behandeling en zo nodig immunotherapie. Er zijn al verschillende preparaten met allergeenextracten van graspollen op de markt. Deze middelen waren voorheen niet registratieplichtig en mogen krachtens overgangsrecht in de handel zijn totdat definitief is beslist op de registratieaanvraag. Ze komen voor vergoeding in aanmerking middels een Ministerieel Besluit uit begin jaren negentig.

### 2. Uitgangspunten

#### Aantal patiënten

Het allergeenextract van pollen van timothee gras is het eerste 'definitief' geregistreerde oraal toe te dienen allergeenextract voor immunotherapie. Er zijn al wel verschillende vormen van subcutane immunotherapie geregistreerd. In onderstaande tabel staan de gebruikscijfers van bij allergie tegen graspollen toegepaste immunotherapie-preparaten.

Aantal gebruikers 2001-2005 voor Gras-allergeenextracten					
Preparaat	2001	2002	2003	2004	2005
ALK-ORAL GRAS DRUPPEL	263	445	436	20	2
ALLERGOVIT-GRAS INJECTIE VLSTF	477	397	373	346	386
ALUTARD-SQ GRAS INJECTIE VLSTF	2.197	2.306	2.311	2.392	2.196
ARTOID-GRAS INJECTIE VLSTF	75	78	44	9	0
ORALGEN-GRAS DRUPPEL	1.783	2.243	2.836	3.538	4.123
POLLINEX-GRAS INJECTIE VLSTF	4.404	3.797	2.952	2.426	1.919
PURETHAL-GRAS INJECTIE VLSTF	320	407	481	561	911
SLIT-ONE GRAS APPLICATIE	0	0	16	430	755
SLIT-ONE GRAS DRUPPEL	0	0	243	619	778
SUBLIVAC-GRAS DRUPPEL	0	109	285	320	589
Totaal, ongecorrigeerd voor eventueel dubbelgebruik	9519	9782	9977	10661	11659
Bron: GIP/College voor zorgverzekeringen 2006					



Uit bovenstaande tabel blijkt dat er jaarlijks ruim 11.000 gebruikers van immunotherapie tegen uitsluitend door graspollen veroorzaakte allergie gebruikt worden. Er is ook een redelijk omvangrijke groep gebruikers die gecombineerde allergeenextract-preparaten gebruiken. Aangezien het allergeenextract uit pollen van timothee gras echter alleen voor door graspollen veroorzaakte allergie bestemd is wordt geen rekening gehouden met substitutie van gecombineerde preparaten.

Het feit dat het allergeenextract van pollen van timothee gras als eerste oraal toe te dienen preparaat geregistreerd is kan een effect op de keus van de arts hebben. In deze kostenconsequentieraming wordt aangenomen dat na verloop van tijd eenzelfde aantal patiënten in plaats van de hierboven, niet-geregistreerde, preparaten uiteindelijk het allergeenextract van pollen van timothee gras zal gaan gebruiken. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat met het beschikbaar komen van een geregistreerd oraal toe te dienen allergeenextract de drempel om met immunotherapie te starten lager zal liggen. De werkzaamheid is immers aangetoond en er is geen parenterale toediening nodig.

De fabrikant verwacht dat uiteindelijk 22.000 patiënten langdurig met het allergeenextract behandeld zullen gaan worden. In deze kostenconsequentieraming wordt deze schatting van het aantal patiënten overgenomen. Het valt echter niet uit te sluiten dat dit aantal naar verloop van tijd hoger uit zal vallen. Dit is echter moeilijk te voorspellen aangezien het allergeenextract pas zeer recent is geregistreerd en er nog weinig ervaring in de praktijk mee is opgedaan. Ook bestaan er nog onduidelijkheden over de toepassingsmogelijkheden, bijvoorbeeld ten aanzien van gecombineerde allergieën, de effectiviteit op langere termijn en de optimale behandelduur en dergelijke<sup>4</sup>. Deze factoren bepalen uiteindelijk de daadwerkelijke omvang van het gebruik.

#### *Dosering en duur van gebruik*

De dosering bedraagt 1 lyofilisaat per dag. In principe dient behandeling chronisch te worden toegepast en zullen er dientengevolge 365 lyofilisaten per jaar gebruikt worden bij 100% therapietrouw.

#### *Kosten*

De apotheekinkoopprijs van het allergeenextract van pollen van timothee gras bedraagt € 330,- per 100 tabletten. De totale kosten van een volledig jaar behandelen bedragen € 1274,- op basis van 4 voorschriften per jaar. (incl. BTW, receptregelvergoeding en clawback).

Voor de vergelijking van de kosten van de bestaande immunotherapie wordt uitgegaan van de kosten van Alutard®. Dit is het meest voorgeschreven subcutaan toegediende allergeenextract. Een behandeling met een subcutaan toegediend allergeenextract start met een zogenaamde instelkuur waarin het allergeenextract in oplopende dosering wordt toegediend. Hiervoor is frequent artsbezoek benodigd. De medicatiekosten hangen af van de gebruikte dosering welke weer afhankelijk is van de bereikte dosis. Volgens de fabrikant bedragen de medicatiekosten van Alutard® over de drie jaar gemiddeld € 2122,-. Op welke prijzen en hoeveelheden deze bedragen zijn gebaseerd is niet precies duidelijk. Gezien de apotheekinkoopprijs van de injectievloeistof van € 341,50 voor een flacon van 5 ml lijkt dit echter een redelijke schatting. Dit bedrag komt ook ongeveer overeen met de gemiddelde totale kosten per patiënt zoals die voor Alutard® in de GIPdatabank worden gevonden. Per jaar bedragen de totale kosten (inclusief receptregelvergoeding, claw-back en BTW) voor Alutard® circa € 707,-. De meerkosten van het allergeenextract in lyofilisaat-vorm bedragen hiermee gemiddeld over de drie behandeljaren € 567,- per patiënt per jaar.

Voor de groep gebruikers die nu niet met immunotherapie behandeld worden vindt bij gebruik van het allergeenextract van pollen van timothee gras besparing plaats op het gebruik van symptoombestrijders. Deze besparing is afhankelijk van de effectiviteit van de therapie en wordt nader onderzocht in de farmaco-economische analyse<sup>5</sup>.

Aangezien voor de toediening van subcutaan allergeenextract huisarts- of polikliniekbezoek benodigd is gaat gebruik van sublinguaal allergeenextract gepaard met besparingen op huisarts-polikliniekconsulten. De fabrikant gaat hierbij uit van gemiddeld 13 bezoeken per jaar voor het per injectie toe te dienen allergeenextract. (22 in jaar 1, 8 en 9 in jaar 2 en 3). Voor de behandeling met sublinguaal allergeenextract rekent de fabrikant slechts gemiddeld 1,25 artsbezoek per jaar. Hierbij wordt echter voorbij gegaan aan de kosten voor herhaalreceptuur. Wanneer wordt uitgegaan van 4 voorschriften per jaar en één artsbezoek per jaar zullen ook de kosten voor het voorschrijven van een herhaalrecept meegerekend dienen te worden. De kosten voor een dergelijk consult bedragen € 10,23 (prijsjaar 2004<sup>6</sup>). De gemiddelde totale kosten voor arts-polikliniekbezoek bedragen voor subcutane immunotherapie (13 \* € 25,58) = € 332,54, die voor sublinguale therapie € 55,27. Hierbij is geen rekening gehouden met de iets hogere kosten voor poliklinische toediening van circa €5,- per toediening. Sublinguale therapie levert dus een besparing van gemiddeld € 277,27 per patiënt per jaar op aan kosten voor toediening/voorschrijven van de behandeling.

### 3. Kostenconsequentieraming

Opname van allergeenextract van pollen van timotheegras in het geneesmiddelenvergoedingssysteem gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De omvang van deze meerkosten is zeer lastig te schatten. Enerzijds is dat omdat goede gegevens over de aantallen voor immunotherapie met graspollen in aanmerking komende patiënten ontbreken, anderzijds omdat nog moet blijken in welke mate het feit dat nu een oraal allergeenextract geregistreerd is tot een toename in het gebruik leidt. In deze kostenconsequentieraming is de schatting van de fabrikant overgenomen dat er na drie jaar circa 22.000 gebruikers van orale immunotherapie zullen zijn.

Er wordt in deze kostenconsequentieraming uitgegaan van een therapietrouw van 100%. In de praktijk zal dit lager liggen waardoor de kosten, bij een gelijk aantal gebruikers, waarschijnlijk wat lager zullen zijn. Er wordt in deze raming aangenomen dat deze meerkosten drie jaar na eventuele opname in het GVS maximaal zullen zijn. In onderstaande tabel staan de kostenconsequenties van bovenstaande uitgangspunten weergegeven.

Overzicht kostenconsequenties opname allergeenextract van pollen van timotheegras in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem								
Aantal jaar na opname	Aantal gebruikers	Totale kosten gelyofiliseerd allergeenextract van pollen van timotheegras (Grazax®) (1= 1 miljoen)		Totale kosten allergeenextract voor injectie (Alutard®) (1= 1 miljoen)		Meerkosten ten laste van het farmaciebudget (1= 1 miljoen),	Besparing op kosten voor toediening (1=1 miljoen)	
		Geneesmiddelkosten	Kosten huisartsconsult	Geneesmiddelkosten	Kosten huisartsconsult			
1	7.300	9,3	0,4	5,2	2,4	4,1	2,0	
2	14.700	18,7	0,8	10,4	4,9	8,3	4,1	
3	22.000	28,0	1,2	15,6	7,3	12,4	6,1	

### 4. Conclusies

Opname van het allergeenextract van pollen van timotheegras gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De omvang van deze meerkosten is moeilijk te schatten omdat niet precies bekend is hoeveel patiënten in aanmerking komen voor de behandeling en in welke mate het feit dat het product geregistreerd is leidt tot een toename in het aantal gebruikers van immunotherapie.

De kosten voor 1 jaar behandelen met het allergeenextract bedragen € 1274,-. De kosten van een jaar behandelen met het meest gebruikte subcutaan toepasbare allergeenextract Alutard® bedragen € 707,-. Behandeling met het allergeenextract voor sublinguale toepassing leidt dus tot meerkosten ten opzichte van het gebruik van het in te injecteren allergeenextract.

Wanneer door eventuele opname van het allergeenextract van graspollen van timothee gras het gebruik van orale immunotherapie na drie jaar toeneemt tot circa 22.000 gebruikers en deze patiënten allemaal het geregistreerde gelyofiliseerde allergeenextract van pollen van timothee gras gebruiken in plaats van het te injecteren allergeenextract bedragen de totale kosten 28 miljoen euro. Ten opzichte van de situatie dat deze patiënten met het allergeenextract in injectievorm behandeld zouden worden bedragen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget dan 12,4 miljoen euro, drie jaar na eventuele opname in het GVS.

Aangezien voor toepassing van sublinguale immunotherapie minder huisarts- polikliniekbezoeken benodigd zijn dan voor subcutane immunotherapie treden er besparingen op ten bate van het zorgbudget. Gemiddeld bedragen deze besparingen € 277,27 per patiënt per jaar. Wanneer drie jaar na eventuele opname van het sublinguale allergeenextract 22.000 patiënten sublinguale therapie zouden gebruiken in plaats van subcutane dan bedraagt deze besparing circa 6,1 miljoen euro.

De totale meerkosten voor het gehele gezondheidszorgbudget bedragen, drie jaar na eventuele opname van het sublinguale allergeenextract, 6,3 miljoen euro per jaar indien 22.000 patiënten het middel zouden gaan gebruiken.

## 5. Referenties

1. 1B-tekst Grazax, lyofilisaat voor oraal gebruik 75.000 SQ-T. CBG-Meb, 2006.
2. J.N.G. Oude Elberink: Oorzaken, frequentie en behandeling van pollinose, Hooikoorts van december tot september. Pharmaceutisch weekblad nr 9. 4 maart 2006.
3. NHG-Standaard Allergische en niet-allergische, rhinitis Eerste herziening. *Sachs APE, Berger MY, Lucassen PLBJ, Van der WI J, Van Balen JAM, Verduijn MM. Huisarts Wet 2006;49(5):254-65*
4. Farmacotherapeutisch rapport allergeenextract van pollen van timothee gras (Grazax®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007.
5. Farmacoeconomisch rapport allergeenextract van pollen van timothee gras (Grazax®). College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007.
6. Handleiding voor kostenonderzoek, College voor zorgverzekeringen, Diemen 2004.