

Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
10 juni 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2856318

Datum
29 september 2008

Ons kenmerk
PAK/28089075

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH rapport 08/21: allergenen

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 juni 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot een aantal producten op basis van allergenen. De fabrikanten hebben voor deze producten een aanvraag ingediend voor plaatsing in het GVS.

U verzocht om een inhoudelijke beoordeling over de vraag of deze middelen onderling vervangbaar zijn met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket. Indien dit naar het oordeel van het CVZ niet het geval zou zijn, was het verzoek een beoordeling op therapeutische waarde uit te voeren.

De uitwerking die de CFH heeft gegeven aan dit verzoek is beschreven in het bijgesloten CFH rapport 08/21: allergenen.

Afgezien van Grazax, dat op bijlage 1B is geplaatst, hadden de allergenen bevattende producten nog geen vergoedingsstatus. Daardoor was een beoordeling op therapeutische waarde nodig.

Alle producten zijn nu, op basis van de beschikbare documentatie, ingedeeld in vijf clusters:

- 1 graspollen-allergenen
- 2 boompollen-allergenen
- 3 huisstofmijten-allergenen
- 4 katten-allergenen
- 5 bijen- en wespen-allergenen

De enige uitzondering is Grazax, dat op lijst 1B blijft staan.

De CFH heeft geoordeeld dat deze clustering geen gevolgen zal hebben voor de kosten van de zorg. De allergenen bevattende producten werden immers voorheen ook gefinancierd, zij het langs een andere route. De CFH veronderstelt dat deze wijziging van de financiering niet zal leiden tot meer gebruik.

2/PAK-28089075

Het advies luidt dan ook om alle in het CFH rapport behandelde producten in het GVS op te nemen.

Indien VWS nieuw geregistreerde, allergenen bevattende producten in een toekomstige uitvoeringstoets zal opnemen, kan de CFH op basis van de dan bestaande clusterindeling een formele toets op onderlinge vervangbaarheid uitvoeren.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 08/21

Allergenen

vastgesteld in de CFH-vergadering van 22 september 2008

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

28068606

Afdeling

PAK

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl)

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
4	2.	Graspollen-allergenen
4	2.a.	Allergovit® graspollen, Alutard® graspollen, Alutard timotheegras, Grazax®, Pollinex® graspollen, Purethal® graspollen
5	2.a.1.	Voorstel fabrikanten
5	2.a.2.	Onderlinge vervangbaarheid
9	2.a.3.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
9	2.a.4.	Therapeutische waarde Grazax®
9	2.a.5.	Standaarddos
10	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
10	2.a.7.	Kostenconsequenties
11	2.a.8.	Literatuur
12	3.	Boompollen-allergenen
12	3.a.	Alutard® boompollen, Pollinex® boompollen
12	3.a.1.	Voorstel fabrikanten
12	3.a.2.	Onderlinge vervangbaarheid
14	3.a.3.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
14	3.a.4.	Standaarddos
14	3.a.5.	Conclusie plaats in het GVS
14	3.a.6.	Kostenconsequenties
15	3.a.7.	Literatuur
16	4.	Huisstofmijten-allergenen
16	4.a.	Alutard® huisstofmijten, Depothal® huisstofmijten
16	4.a.1.	Voorstel fabrikanten
16	4.a.2.	Onderlinge vervangbaarheid
18	4.a.3.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
18	4.a.4.	Standaarddos
19	4.a.5.	Conclusie plaats in het GVS
19	4.a.6.	Kostenconsequenties
19	4.a.7.	Literatuur
20	5.	Katten-allergenen
20	5.a.	Alutard® Epithelia
20	5.a.1.	Voorstel fabrikant
20	5.a.2.	Onderlinge vervangbaarheid
20	5.a.3.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
20	5.a.4.	Therapeutische waarde
21	5.a.5.	Conclusie therapeutische waarde
22	5.a.6.	Conclusie plaats in het GVS

22	5.a.7. Kostenconsequenties
22	5.a.8. Literatuur
23	6. Bijen- en wespengif-allergenen
23	6.a. Alutard® giffen, Pharmalgen®
23	6.a.1. Voorstel fabrikant
23	6.a.2. Onderlinge vervangbaarheid
25	6.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
25	6.a.4. Standaarddosering
25	6.a.5. Conclusie plaats in het GVS
25	6.a.6. Kostenconsequenties
25	6.a.7. Literatuur

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 juni 2008

1. Inleiding

Immunotherapie

Immunotherapie met allergeenextracten bestaat uit langdurige toediening van allergeenhoudende extracten. Het doel ervan is allergische patiënten minder allergisch te maken voor de betreffende allergeenen, zodat de klachten afnemen en het gebruik van symptomatische therapie kan worden verminderd.

Indicaties voor immunotherapie zijn: door IgE gemedieerde allergieën voor gras- en boompollen, huisstofmijten, kattenepitheel en insectengif. Behalve bij de laatstgenoemde gaat het om allergische rinitis en astma. Bij deze beide aandoeningen treedt na inhalatie van een relevant allergeen een acute reactie op, die in ongeveer de helft van de gevallen wordt gevolgd door een chronische reactie. De rol van IgE is dat het mestcellen sensibiliseert waarna deze in de acute reactie degranuleren, hetgeen resulteert in de afgifte van pro-inflammatoire mediators, zoals histamine en leukotriënen (Diamant 2006).

In de behandeling van allergie is vermijding van allergeenen de eerste stap. De behandeling van allergische rinitis bestaat verder uit farmacotherapie, met name uit orale of lokale antihistaminica en lokale corticosteroiden. De behandeling van astma impliceert het gebruik van luchtwegverwijders 'zo nodig' en, bij persisterend astma, van inhalatiecorticosteroiden, die vervolgens met additieve therapie worden uitgebreid. Voor immunotherapie kan worden gekozen wanneer de patiënt onvoldoende baat heeft bij de genoemde behandeling.

Achtergrond

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de fabrikanten van allergeenproducten laten weten dat hij de vergoedingsstatus van allergeenen wil herzien, in een brief dd 16 januari 2008:

"Allergeenen werden tot 1993 vergoed krachtens de AWBZ. In 1993 is de werkingssfeer van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening uitgebreid met allergeenen, sera en vaccins. Deze wijziging in wet- en regelgeving had gevolgen voor de registratievereisten en vergoedingsstatus van de allergeenen. Via een aantal overgangsregelingen is destijds voorzien in de handelbaarheid en de vergoeding van geregistreerde en niet-geregistreerde allergeenen. Hoewel de juridische basis voor deze overgangsregelingen inmiddels is komen te vervallen, is de vergoeding van allergeenen in de praktijk vanaf 1993 gecontinueerd."

"Omwille van de consistentie van het geneesmiddelenvergoedingsbeleid, en gezien de prijs- en kostenontwikkelingen in de productgroep van allergeenen, (...) zal een allergeenproduct uitsluitend nog

vanuit de basisverzekering worden vergoed indien het is opgenomen op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering.”

Daartoe hebben fabrikanten vergoedingendossiers kunnen indienen en heeft de minister het CVZ gevraagd de allergenen integraal te beoordelen.

Het gebruik van allergeenpreparaten heeft in Nederland de afgelopen jaren een grote vlucht genomen. Waren er in 2003 nog 19.000 gebruikers, in 2007 is dit aantal opgelopen tot 33.000. Een toename van bijna 75% in 4 jaar. De kosten van deze middelen zijn in dezelfde tijd toegenomen van bijna € 20.000.000, - naar ruim € 48.000.000,-, een stijging van 140% in 4 jaar. De stijging van het aantal gebruikers is in de periode 2006-2007 sterk afgenomen. De verwachting is dat het aantal gebruikers de komende jaren niet sterk zal stijgen. Wanneer alle geregistreerde allergeenproducten in het GVS zouden worden opgenomen en de niet-geregistreerde preparaten niet meer voor vergoeding in aanmerking komen, resulteert dit in besparingen ten bate van het farmaciebudget. De omvang van deze besparingen is per type allergeen in elk afzonderlijk hoofdstuk opgenomen, maar omdat de geregistreerde producten in de praktijk allemaal veel goedkoper zijn dan de niet-geregistreerde producten, is het zeker dat er besparingen ten bate van het farmaciebudget optreden.

In 2007 werd 8,2 miljoen euro uitgegeven aan niet-geregistreerde combinatie-allergeentherapie waarin allergenen van pollen, huisstofmijten, dierlijke huidschilfers, haren en veren of schimmels in hetzelfde preparaat zijn opgenomen. Omdat niet duidelijk is voor welke allergie deze patiënten precies behandeld worden, zijn de kostenconsequenties van het niet meer vergoeden van deze preparaten niet in de afzonderlijke hoofdstukken meegenomen maar in dit inleidende hoofdstuk. Gemiddeld kost deze behandeling € 1255,- per gebruiker per jaar. Wanneer een groep van deze omvang een enkelvoudig, wel geregistreerd product, zou gaan gebruiken wat voor vergoeding in aanmerking komt, levert dit per saldo 4,9 miljoen euro op. Hierbij gaat de CFH uit van gemiddelde kosten van behandeling met een geregistreerd allergeenpreparaat van circa € 750,-.

Verantwoording

Voor de beoordeling van de werkzaamheid/effectiviteit van immunotherapie werden artikelen gezocht in de Cochrane Library, Pubmed en Embase, over de periode 1966-juni 2008. Voor artikelen over specifieke allergeenproducten (deze zijn in de artikelen niet altijd met name genoemd) werd ook gebruikgemaakt van de

fabrikantendossiers. Er werd gezocht naar systematische reviews (al dan niet in een richtlijn en al dan niet met een meta-analyse), recente gerandomiseerde klinische onderzoeken en indien deze er niet waren, naar andere studies. Richtlijnen zonder systematische review werden buiten beschouwing gelaten.

In dit rapport is gekozen voor de term 'effectiviteit' als het gaat om symptomen als uitkomstmaat.

Werkzaamheid van immunotherapie in de zin van bijvoorbeeld verandering van IgE-waarden in het bloed werd niet beoordeeld.

Bij de gevonden effectiviteit van immunotherapie met specifieke allergenen past de kanttekening dat de gepubliceerde studies vaak weinig patiënten betreffen en de gerapporteerde effectiviteit gering is.

Literatuur

- Diamant Z, Tarasevych S, Chandoesing P, et al. Allergische rinitis en astma: pathofysiologische relatie en implicaties voor de behandeling. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:77-82.

2. Graspollen-allergenen

2.a. Allergovit® graspollen, Alutard® graspollen, Alutard timothee gras, Grazax®, Pollinex® graspollen, Purethal® graspollen

samestelling

De 6 geregistreerde producten bevatten allergenen afkomstig van 1-12 grassoorten (tabel 1). De producten worden geleverd in 1-4 sterkten met verschillende eenheden: Allergovit in 1000 en 10.000 therapeutische eenheid (TE)/ml, Alutard Graspollen en Alutard Timothee gras in 100, 1000, 10.000 en 100.000 standardised quality eenheid (SQ-E)/ml, Grazax in 75.000 standardised quality tablet (SQ-T)/tablet, Pollinex in 300, 800 en 2000 standardised unit (SU)/ml en Purethal in 20.000 allergie-unit (AU)/ml. Grazax is een lyofilisaat (resultaat van vriesdroging) van allergeenextract, voor sublinguale toediening. De andere producten zijn voor subcutane toediening. Alutard Graspollen en Alutard Timothee gras bevatten partieel gezuiverde, intacte allergenen die zijn geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide. Pollinex, Allergovit en Purethal bevatten chemisch gemodificeerde allergenen, geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide (Allergovit en Purethal) of L-tyrosine (Pollinex).

Tabel 1. Geregistreerde producten voor immunotherapie bij graspollen-allergie

allergeen	product				
	Allergovit	Alutard Graspollen* en Alutard Timothee gras	Grazax	Pollinex	Purethal
beemdlandbloem (<i>Festuca pratensis</i>)	+	+		+	
engels raaigras (<i>Lolium perenne</i>)	+	+		+	+
fioringras (<i>Agrostis stolonifera</i>)					+
frans raaigras (<i>Arrhenatherum elatius</i>)				+	
gestreepte witbol (<i>Holcus lanatus</i>)	+			+	+
glanshaver (<i>Arrhenatherum elatius, syn. Avena elatior</i>)		+			+
(grote) vossesstaart (<i>Alopecurus pratensis</i>)		+		+	
kamgras (<i>Cynosurus cristatus</i>)				+	
kroppaar (<i>Dactylus glomerata</i>)	+	+		+	+
reukgras (<i>Anthoxanthum odoratum</i>)				+	+
rogge (<i>Secale cereale</i>)		+			+
roodzwenkgras (<i>Festuca rubra</i>)					+
struisgras (<i>Agrostis tenuis</i>)				+	
timothee gras (<i>Phleum pratense</i>)	+	+	+	+	+
veldbeemdgras (<i>Poa pratensis</i>)	+	+		+	+
zachte dravik (<i>Bromus inermis</i>)				+	

*Van Alutard zijn 9 subcutane producten geregistreerd met gras- of granenallergenen: de 8 afzonderlijke soorten en een combinatie van 5 soorten (beemdlangbloem, engels raaigras, grote vossesstaart, kroppaar en timothee gras). Alleen het 5-grassen-product is in Nederland in de handel.

2.a.1. Voorstel fabrikanten

Plaatsing op bijlage 1B (Alutard Graspollen, Alutard Timothee gras en Grazax) resp. 1A (Allergovit, Pollinex en Purethal) van de Regeling zorgverzekering. Het argument van de fabrikant om Grazax op 1B te plaatsen, is dat dit het enige geregistreerde immunotherapeuticum voor sublinguale toediening is. Het argument van de fabrikant om Alutard Graspollen en Alutard Timothee gras op bijlage 1B te plaatsen is dat deze producten:

- gedocumenteerde extra klinische voordelen hebben, te weten langetermijn-effectiviteit, preventie van ziekteprogressie en nieuwe sensibilisering, en verbetering van kwaliteit van leven
- continue behandelingen zijn, terwijl behandeling met Allergovit 7 weken duurt
- intacte allergenen bevatten, terwijl Purethal en Allergovit gemodificeerde allergenen bevatten.
- alleen graspollenallergenen bevatten; voor combinatiepreparaten met bijv. gras- en boompollen is klinische effectiviteit niet bewezen
- niet beide in de handel zijn (anno 2008 is alleen het product met 5 grassoorten in Nederland in de handel).

2.a.2. Onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De geregistreerde indicaties zijn:

Grazax: Behandeling van graspollen-geïnduceerde rinitis en conjunctivitis bij volwassen patiënten met klinisch relevante klachten, bij wie de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op graspollen.

Allergovit, Alutard Graspollen en Alutard Timothee gras, Pollinex: Behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor graspollen bij patiënten met rinoconjunctivitis en/of allergisch astma, indien de symptomen grotendeels veroorzaakt worden door specifiek IgE tegen de pollen zoals aangetoond door middel van een in-vitrotest of huidtest en er gedurende langere tijd een dagelijkse behoefte bestaat aan geneesmiddelen, met inachtneming van het volgende:

- Bij astma ten gevolge van pollenallergie bestaat indicatie alleen als met de voorgeschreven medicatie de astmasymptomen niet afdoende bestreden kunnen worden.
- Bij rinoconjunctivitis dient eerst evaluatie plaats te hebben van ernst en frequentie van klachten in samenhang met de duur van het pollenseizoen. Afhankelijk hiervan kan eventueel tot behandeling met een specifiek allergeenpreparaat (hyposensibilisatie) besloten worden, indien de patiënt niet adequaat

reageert op de medicatie.

Purethal: Behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor graspollen bij de overgang van rinitis naar astmasymptomen, indien de symptomen grotendeels veroorzaakt worden door aantoonbaar specifiek IgE tegen de pollen en er gedurende langere tijd een dagelijkse behoefte bestaat aan geneesmiddelen, met inachtneming van het volgende:

- Bij astma ten gevolge van pollenallergie bestaat indicatie alleen als met de voorgeschreven medicatie de astmasymptomen niet afdoende bestreden kunnen worden.

- Bij rinoconjunctivitis dient eerst evaluatie plaats te hebben van ernst en frequentie van klachten in samenhang met de duur van het pollenseizoen. Afhankelijk hiervan kan eventueel tot behandeling met een specifiek allergeenpreparaat (hyposensibilisatie) besloten worden, indien de patiënt niet adequaat reageert op de medicatie.

Omdat de indicatie rinoconjunctivitis vaker dan astma voorkomt, wordt op deze hoofdindicatie de mogelijkheid van clustering beoordeeld.

Conclusie: Er is een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

De toediening van Grazax is sublinguaal en die van de andere producten subcutaan.

Conclusie: Grazax heeft een toedieningsweg die niet gelijk is aan die van de subcutane producten. Het middel is daarmee gemakkelijker in het gebruik.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Grazax is voor volwassenen geregistreerd. De andere producten zijn gecontra-indiceerd voor personen buiten de leeftijdscategorie 6-60 jaar (Pollinex) danwel 5-60 jaar (Allergovit, Alutard Graspollen, Alutard Timothee gras, Purethal). Geen van de producten is bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: De producten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Effectiviteit. De te beoordelen uitkomstmaten zijn symptomen en medicatiebehoefte.

Over subcutane immunotherapie werd volgens de in de inleiding beschreven methode 1 systematisch review gevonden van gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken (Calderon 2007). Er werden geen later gepubliceerde trials gevonden. In de trials werd effectiviteit aangetoond van Allergovit, Alutard Graspollen, Alutard Timothee gras en Purethal (tabel 2).

Tabel 2. Subcutane immunotherapie bij graspollenallergie; gerandomiseerd placebogecontroleerd dubbelblind onderzoek; de vermelde waarden zijn gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (95%-BI)*

studie; jaar van publicatie	symptoom-score	medicatie-score	symptomen		
			neus	bronchiën	ogen
Allergovit					
Pastorello 1992			minder symptomen (p < 0,05)	minder symptomen (p < 0,05)	minder symptomen (p < 0,05)
Hauser 1997	grotere klinische verbetering (p < 0,01)				
Corrigan 2005	-0,41 (-0,73; -0,09)	-0,29 (-0,61; 0,03)			
Alutard Graspollen					
Dolz 1996		-3,56 (-4,82; -2,29)	-6,59 (-8,60; -4,57)	-1,60 (-2,49; -0,70)	-5,51 (-7,25; -3,77)
Alutard Timotheegras					
Varney 1991	-0,46 (-1,13; 0,22)	-1,17 (-1,89; 0,44)	meer symptoom-reductie (p < 0,05)	minder symptomen (p = 0,07)	meer symptoom-reductie (p < 0,05)
Walker 2001	-0,50 (-1,24; 0,23)	-0,94 (-1,71; -0,16)	meer symptoom-reductie (p < 0,05)	meer symptoom-reductie (p < 0,05)	
Frew 2006	-0,49 (-0,75; -0,24)	-0,43 (-0,69; -0,18)	-0,53 (-0,78; -0,27)	-0,08 (-0,33; 0,17)	-0,55 (-0,81; -0,30)
Purethal					
Brewczynski 1999	-0,98 (-1,97; 0,02)	-0,76 (-1,73; 0,22)			
gepoold†	-0,73 (-0,97; -0,50)	-0,57 (-0,82; -0,33)	-1,59 (-2,29; -0,89)	-0,59 (-1,06; -0,11)	-1,80 (-3,28; -0,31)

*Bron: systematisch review van Calderon (2007).

†Aantal gepoolde studies: 3-15, afhankelijk van de uitkomstmaat. Van de 15 studies gingen er 13 over grassen en 2 over bomen.

Van Pollinex is effectiviteit aangetoond in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (Miller 1974), dat niet was opgenomen in de genoemde review omdat het artikel onvoldoende gegevens bevatte voor de analyse. Volgens het artikel gaf Pollinex een klinische verbetering: na behandeling met allergenen (n = 65) respectievelijk placebo (n = 22) had 52 versus 23% van de patiënten nog minimale symptomen, 34 versus 9% had minder klachten dan in voorgaande seizoenen en 14 versus 68% ervaarde geen verbetering. De geclaimde meerwaarde van Alutard-producten is voor

‘aanhoudende effectiviteit tot 3 jaar na beëindiging van de immunotherapie’ onderbouwd met gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (Durham 1999) en voor ‘preventie van het ontstaan van astma’ onderbouwd met prospectief, observationeel onderzoek (Jacobsen 2007). Er is echter geen direct vergelijkend onderzoek waarin voordeel van Alutard op deze punten is aangetoond ten opzichte van de andere producten. Tevens is er onvoldoende onderbouwing voor de claims dat continue behandeling beter is dan meerdere kortdurende, en dat intacte allergenen beter werken dan gemodificeerde. Omdat combinatiepreparaten van bijvoorbeeld gras- en boompollen niet zijn geregistreerd, blijven die hier buiten beschouwing. Het laatste argument (in de handel zijn, of niet) speelt hier geen rol, omdat bij een beoordeling voor een vergoedingsaanvraag wordt gekeken naar relevante producten waarvoor een handelsvergunning is verkregen.

Ook over sublinguale immunotherapie is een systematisch review gepubliceerd (Calamita 2006), maar hierop kwam aanzienlijke methodologische kritiek (Larenas-Linnemann 2007), terwijl de review geen studie met Grazax bevatte. Van Grazax is effectiviteit aangetoond in de 2-jaars-interimanalyse van een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek onder patiënten met rinoconjunctivitis. De mediane reductie is 44% voor de symptoomscore en 73% voor de medicatiescore. De relatieve reductie (t.o.v. placebo) is 36% voor de symptoomscore en 46% voor de medicatiescore (beide: $p < 0,0001$) (Dahl 2008). Er zijn geen aanwijzingen voor een verschil in effectiviteit tussen de producten.

Bijwerkingen.

Grazax:

Zeer vaak (> 10%): jeukende oren; irritatie van de keel, niezen; oedeem of jeuk in de mond.

Vaak (1-10%): Hoofdpijn, verstoorde gevoelswaarneming in de mond; jeukende ogen, conjunctivitis; hoesten, astma, keelholteontsteking, hevige rinitis, verstopte neus, irritatie van de 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, een gezwollen of pijnlijke tong; jeuk; vermoeidheid. In de postmarketingfase zijn er meldingen geweest van anafylactische reacties, maar niet van anafylactische shock (de systolische bloeddruk bleef 80 mmHg of hoger). De meeste van deze reacties deden zich voor na eerste inname en bij personen die eerder bijwerkingen kregen van subcutane immunotherapie met graspollen.

In de SPC wordt geadviseerd dat de eerste inname van een Grazax-tablet gebeurt onder medische supervisie gedurende 20-30 minuten.

Subcutane producten:

In de post-marketingfase van Alutard is een ernstige anafylactische shock opgetreden bij een klein aantal patiënten, die goed reageerden op adequate behandeling en restloos genazen. Er is een vergelijkbare kans op anafylactische shock bij gebruik van Allergovit, Pollinex en Purethal.

De bijwerkingen volgens de 1B-teksten zijn in samengevatte vorm:

Zeer vaak (> 10%): vroege en late lokale reacties en noduli op de plaats van toediening.

Vaak (1-10%): Vroege en late systemische reacties. Deze variëren van licht (conjunctivitis, rinitis, urticaria), matig (gemakkelijk te behandelen astma) tot ernstig (algehele malaise, verschillende gelijktijdig optredende symptomen en/of slechte respons op symptomatische behandeling).

Zelden (< 0,1%): anafylactische shock

Conclusie: Vanwege de kans op een anafylactische shock tijdens subcutane immunotherapie en de afwezigheid daarvan tijdens gebruik van Grazax, is er een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Grazax is niet onderling vervangbaar met de producten voor subcutane toediening, vanwege de verschillen in toedieningsweg en de klinisch relevante verschillen in eigenschappen. De producten voor subcutane toediening zijn onderling vervangbaar.

2.a.4. Therapeutische waarde Grazax®

Direct vergelijkend onderzoek met subcutaan toegediende producten voor immunotherapie ontbreekt. Op basis van indirecte vergelijking lijkt de werkzaamheid van Grazax in de eerste 2 jaar in dezelfde orde van grootte te liggen als die van subcutane immunotherapie. Op basis van de beschikbare gegevens kunnen geen definitieve conclusies over de effectiviteit op langere termijn worden getrokken. De voordelen van sublinguale immunotherapie liggen op het gebied van veiligheid, aangezien er geen anafylactische shock is waargenomen, en gebruiksgemak.

2.a.5. Standaarddosering

Immunotherapie met allergenen wordt toegepast in een instelfase en een langer durende onderhoudsfase, en

duurt 3-5 jaar. De middelen hebben verschillende doseerschema's. Bij sommige volgt na de instelfase een jarenlange onderhoudsfase. Voor Alutard Graspollen en Alutard Timothee gras is de onderhoudsdosering 100.000 SQ-E per 4-6 weken en voor Purethal 10.000 AU per maand.

Bij andere middelen is er elk jaar opnieuw zowel een instel- als een onderhoudsfase, beide vóór het pollenseizoen begint. Voor Allergovit is de onderhoudsdosering 6000 TE elke 2-4 weken, gedurende tenminste 6 weken, en voor Pollinex gaat het om 2000 SU, 3 maal. Voor onderstaande berekening van de dagdosering is aangenomen dat deze 3 maal worden toegediend in een periode van 6 weken. Er zijn geen DDD's vastgesteld.

Conclusie. De standaarddoses per dag zijn:
Allergovit: $18.000/365 = 49$ TE
Alutard Graspollen en Alutard Timothee gras:
 $100.000/35 = 2857$ SQ-E
Pollinex: $6000/365 = 16$ SU
Purethal: $10.000/30 = 333$ AU.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Bij continuering van opname in het GVS dient Grazax® geplaatst te blijven op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Allergovit®, Alutard® Graspollen, Alutard® Timothee gras, Pollinex® en Purethal® kunnen worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

2.a.7. Kostenconsequenties

In Nederland werd in 2007 volgens de GIPdatabank ruim 13 miljoen euro aan allergeenpreparaten tegen graspollenallergie (exclusief Grazax®) uitgegeven. Van dit bedrag werd 65% besteed aan preparaten die niet geregistreerd zijn (gemiddeld € 1150, -/gebruiker per jaar) en 35% aan de wel geregistreerde producten waarvoor tevens opname in het GVS is aangevraagd (gemiddeld € 694, -/gebruiker per jaar). Van Grazax® zijn nog geen betrouwbare gebruiksgegevens beschikbaar, aangezien Grazax® pas in de loop van 2007 voor vergoeding in aanmerking is gekomen. De kosten van een jaar behandelen met Grazax® liggen bij 100% therapietrouw op vergelijkbaar niveau als de gemiddelde totale kosten per gebruiker per jaar voor de niet-geregistreerde allergeenpreparaten tegen graspollenallergie. Wanneer het aandeel gebruikers van niet-geregistreerde preparaten naar verloop van tijd vervangen zou worden door gebruikers van Grazax®, zijn de kostenconsequenties hiermee

neutraal. Bij uitsluiting van de niet-geregistreerde allergeenpreparaten is het waarschijnlijk dat na enige tijd patiënten alleen nog behandeld worden met de voor de vergoeding in aanmerking komende middelen. Wanneer dit aantal gebruikers van een niet-geregistreerd product in 2007 uiteindelijk met een wel geregistreerd en in het GVS opgenomen geneesmiddel behandeld wordt, levert dit een besparing van ruim 3,5 miljoen euro ten bate van het farmaciebudget op. De totale kosten bedragen in dat geval 9,7 miljoen euro.

2.a.8. Literatuur

- Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001936.
- Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:512-8.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al.; (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007;62:943-8.
- Larenas-Linnemann DE, Cox LS. Sublingual immunotherapy for asthma: need for high quality meta-analyses to prove the concept. *Allergy.* 2007;62:704-5.
- Miller AC, Tees EC. A metabolizable adjuvant: clinical trial of grass pollen-tyrosine adsorbate. *Clin Allergy* 1974;4:49-55.

3. Boompollen-allergenen

3.a. Alutard® boompollen, Pollinex® boompollen

Samenstelling

Alutard® Boompollen en Pollinex® boompollen bevatten allergenen afkomstig van 3 boomsoorten, namelijk berk (*Betula verrucosa*), els (*Alnus glutinosa*) en hazelaar (*Corylus avellana*). De Alutard-boompollen zijn zowel als mengsel als per boom geregistreerd. Alutard bevat intacte allergenen, die zijn geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide. Pollinex bevat gemodificeerde allergenen, die zijn geadsorbeerd aan L-tyrosine. Beide producten worden geleverd als suspensie voor subcutane injectie, in verschillende sterkten: Alutard in 100, 1000, 10.000 en 100.000 standardised quality eenheid (SQ-E)/ml en Pollinex in 300, 800 en 2000 standardised unit (SU)/ml.

3.a.1. Voorstel fabrikanten

Plaatsing op bijlage 1B (Alutard) resp. 1A (Pollinex) van de Regeling zorgverzekering. Het argument van de fabrikant om Alutard op bijlage 1B te plaatsen is dat dit product als enige gedocumenteerde extra klinische voordelen heeft, te weten langetermijn-effectiviteit (na beëindiging van de behandeling), preventie van ziekteprogressie (van rinitis naar astma) en nieuwe sensibilisering (voor andere allergenen), en verbetering van kwaliteit van leven.

3.a.2. Onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De geregistreerde indicatie van beide producten is: Behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor boompollen bij patiënten met rinoconjunctivitis en/of allergisch astma, indien de symptomen grotendeels veroorzaakt worden door specifiek IgE tegen de pollen zoals aangetoond door middel van een in-vitrotest of huidtest en er gedurende langere tijd een dagelijkse behoefte bestaat aan geneesmiddelen, met inachtneming van het volgende:

- Bij astma ten gevolge van pollenallergie bestaat indicatie alleen als met de voorgeschreven medicatie de astmasymptomen niet afdoende bestreden kunnen worden.
- Bij rinoconjunctivitis dient eerst evaluatie plaats te hebben van ernst en frequentie van klachten in samenhang met de duur van het pollenseizoen. Afhankelijk hiervan kan eventueel tot behandeling met

een specifiek allergeenpreparaat (hyposensibilisatie) besloten worden, indien de patiënt niet adequaat reageert op de medicatie.

Conclusie: Er is een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Beide producten worden subcutaan toegediend.
Conclusie: Er is een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Alutard is voor de leeftijdscategorie 5-60 jaar en Pollinex is voor de leeftijdscategorie 6-60 jaar.
Conclusie: De producten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Effectiviteit. De te beoordelen uitkomstmaten zijn symptomen en medicatiebehoefte. Volgens de in de inleiding beschreven methode werd 1 systematisch review van gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken gevonden. De review bevat 2 trials naar Alutard-berk, waarin effectiviteit van dat product is aangetoond (tabel 3). Deze trials betroffen dus niet Alutard Boompollen (berk, els en hazelaar), dat hier wordt beoordeeld.

Tabel 3. Immunotherapie bij boompollenallergie; gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde onderzoeken; de vermelde waarden zijn gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (95%-BI)*

studie	symptoomscore	medicatiescore	symptomen	
			neus	bronchiën
Balda 1998	-0,27 (-0,65; 0,12)	-0,25 (-0,64; 0,13)	-0,37 (-0,76; 0,02)	-0,75 (-1,27; -0,23)
Arvidsson 2002†	lagere mediane score (p ≤ 0,05)	minder medicatiegebruik (p < 0,05)		geen statistisch significante verschillen in expiratoire piekflowwaarden
Bodtger 2002†	-0,88 (-1,60; -0,16)	-0,58 (-1,26; 0,11)		

*Bron: systematische review van Calderon (2007).

†Product: Alutard-berk.

De effectiviteit van Pollinex Boompollen is aangetoond in 2 observationele studies (n = 32 respectievelijk 49; Nüsslein 1986, Felten 1988), waarin neussymptomen afnamen bij 84-87% van de patiënten, astmklachten bij 65% en oogsymptomen bij 78-80%. Er zijn geen aanwijzingen voor een verschil in effectiviteit tussen Alutard Boompollen en Pollinex Boompollen. De geclaimde meerwaarde van Alutard is voor 'aanhoudende effectiviteit tot 6 jaar na beëindiging van de immunotherapie' en 'preventie van het ontstaan van astma' onderbouwd met prospectief, observationeel onderzoek bij patiënten met allergie voor pollen van berk, els of hazelaar (Jacobsen 1997) of gras- of berkpollen (Jacobsen 2007). Er is echter geen direct vergelijkend onderzoek waarin voordeel van Alutard op deze punten is aangetoond ten opzichte van Pollinex.

Bijwerkingen. In de post-marketingfase van Alutard is een ernstige anafylactische shock opgetreden bij een klein aantal patiënten, die goed reageerden op adequate behandeling en restloos genazen. Er is een vergelijkbare kans op anafylactische shock bij gebruik van Pollinex. In de 1B-teksten van beide producten staat vermeld: Lokale reacties: zwelling, roodheid en/of gevoeligheid rondom de injectieplaats. In zeldzame gevallen kunnen subcutane noduli ontstaan op de plaats van de injectie. Deze verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken tot 4 maanden. Tijdens de behandeling kan allergisch eczeem tijdelijk verergeren. Systemische reacties: conjunctivitis, rinitis, urticaria, Quincke's oedeem, bronchoconstrictie (zowel direct na de behandeling als na enige uren), vermoeidheid, larynxoedeem, anafylactische shock. Immuuncomplexreacties (type III) die zich uiten als koorts, exantheem, gewrichtspijnen, spierpijnen. *Conclusie:* Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

3.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Beide producten zijn onderling vervangbaar.

3.a.4. Standaarddosering

Alutard wordt toegepast in een instelfase en een langer durende onderhoudsfase. De aanbevolen dosering tijdens de onderhoudsfase is 100.000 SQ-E elke 4-6 weken.

Pollinex wordt jaarlijks, voor het pollenseizoen begint, toegediend in een instel- en een onderhoudsfase. De onderhoudsfase bestaat uit 3 injecties van elk 2000 SU. Voor onderstaande berekening van de onderhoudsdagdosering is aangenomen dat deze 3 injecties worden toegediend in een periode van 6 weken.

Beide behandelingen duren 3-5 jaar.

Er zijn geen DDD's vastgesteld.

Conclusie. De standaarddosering per dag is voor Alutard $100.000/35 = 2857$ SQ-E. De standaarddosering per dag is voor Pollinex $6000/365 = 16$ SU.

3.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Alutard® Boompollen en Pollinex® Boompollen kunnen worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

3.a.6. Kostenconsequenties

In Nederland werd in 2007 volgens de GIPdatabank bijna

14 miljoen euro aan allergeenpreparaten tegen boompollenallergie uitgegeven. Van dit bedrag werd 85% besteed aan preparaten die niet geregistreerd zijn (gemiddeld € 1166, -/gebruiker per jaar) en 15% aan de wel geregistreerde producten waarvoor tevens opname in het GVS is aangevraagd (gemiddeld € 712, -/gebruiker per jaar). Bij uitsluiting van de niet-geregistreerde allergeenpreparaten is het waarschijnlijk dat na enige tijd patiënten alleen nog behandeld worden met de voor de vergoeding in aanmerking komende middelen. Wanneer dit aantal gebruikers van een niet-geregistreerd product uiteindelijk met een wel geregistreerd en in het GVS opgenomen geneesmiddel behandeld wordt, levert dit een besparing van ruim 2,5 miljoen euro ten bate van het farmaciebudget op. De totale kosten bedragen in dat geval 6,2 miljoen euro.

3.a.7. Literatuur

- Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001936.
- Felten G, Forck G, Hermann E, et al. Hyposensibilisierung mit Tyrosin-adsorbierten Baumpollenallergoid. *Allergologie* 1988;11:68-81.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al.; (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007;62:943-8.
- Jacobsen L, Petersen BN, Wihl JA, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997;52:914-20.
- Nüsslein HG, Kleinlein M, Manger BJ, et al. Hyposensibilisierung von Pollinosis-patienten mit Tyrosin-adsorbierten Baumpollenallergoid. *Allergologie* 1986;9:381-8.

4. Huisstofmijten-allergenen

4.a. Alutard® huisstofmijten, Depothal® huisstofmijten

Samenstelling	<p>Alutard® Huisstofmijten en Depothal® Huisstofmijten bevatten allergenen die afkomstig zijn van huisstofmijten (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i> of een mengsel van gelijke delen van beide mijten) en die geabsorbeerd zijn aan aluminiumhydroxide. Beide producten worden geleverd als suspensie voor subcutane injectie, in 4 sterkten: Alutard in 100, 1000, 10.000 en 100.000 standardised quality eenheid (SQ-E)/ml en Depothal in 10, 100, 1000 en 10.000 allergie-eenheid (AU)/ml.</p>
	<p><i>4.a.1. Voorstel fabrikanten</i></p> <p>Plaatsing op bijlage 1B (Alutard) resp. 1A (Depothal) van de Regeling zorgverzekering. Het argument van de fabrikant om Alutard op bijlage 1B te plaatsen is dat alleen dit product gedocumenteerde extra klinische voordelen heeft, te weten langetermijneffectiviteit en preventie van ziekteprogressie.</p>
Gelijksoortig indicatiegebied	<p><i>4.a.2. Onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>De geregistreerde indicatie van beide producten is: Behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor huisstofmijten bij de overgang van rinitis naar astma symptomen, indien de symptomen grotendeels veroorzaakt worden door aantoonbaar specifiek IgE tegen de huisstofmijten en er gedurende langere tijd een dagelijkse behoefte bestaat aan geneesmiddelen met in achtname van het volgende:</p> <ul style="list-style-type: none">- Bij astma ten gevolge van huisstofmijtenallergie bestaat indicatie als ondanks allergeeneliminatie met de voorgeschreven medicatie de astmasymptomen niet afdoende bestreden kunnen worden.- Bij rinoconjunctivitis als ondanks allergeen-eliminatie gedurende een langere periode behandeling met antihistaminica en/of lokale therapie noodzakelijk is, en de patiënt hier onvoldoende op reageert. <p><i>Conclusie:</i> Er is een gelijksoortig indicatiegebied.</p>
Gelijke toedieningsweg	<p>Beide producten worden subcutaan toegediend. <i>Conclusie:</i> Er is een gelijke toedieningsweg.</p>
Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	<p>Beide producten zijn voor de leeftijdscategorie 5-60 jaar. <i>Conclusie:</i> De producten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.</p>

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Effectiviteit. De te beoordelen uitkomstmaten zijn symptomen, medicatiebehoefte en longfunctie. Volgens de in de inleiding beschreven methode werden 3 systematische reviews gevonden over in totaal 33 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken (tabel 4).

Tabel 4. Immunotherapie met *Dermatophagoides pteronyssinus* of *Dermatophagoides farinae* bij rinitis en/of astma door allergie voor huisstofmijten; systematische reviews van gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies*

1e auteur; jaar van publicatie	studies		uitkomsten (n = aantal studies)		
	periode	aantal	symptomen	medicatiebehoefte	longfunctie
Polzehl; 2003	1970- 2001	13†	verminderd (n = 7) of geen verschil (n = 5)	verminderd (n = 5) of geen verschil (n = 5)	geen verschil (n = 13)
Abramson; 2003	1978- 2001	21	verminderd: gepoolde SMD: -0,78 (95%-BI: -1,27; -0,29; p = 0,002) (n = 9)	verminderd: gepoolde SMD: -1,06 (95%-BI: -1,61; -0,52; p = 0,0001) (n = 8)	verbeterd: gepoolde RR: 0,62 (95%-BI: 0,44-0,87; p = 0,006) (n = 12)
Bousquet; 2008	2000- 2005	6‡	"Klinische effectiviteit (reductie van symptomen en/of behoefte aan medicatie) is bevestigd."		

SMD = gestandaardiseerd gemiddeld verschil; BI = betrouwbaarheidsinterval; RR = relatief risico.

*Totaalaantal geïncludeerde studies = 33.

†Inclusief 2 studies naar Alutard Huisstofmijten (Olsen 1997 en Pichler 1997).

‡Inclusief 2 studies naar Alutard Huisstofmijten (Pichler 2001 en Varney 2003) en 2 studies naar Depothal (Pifferi 2002 en Maestrelli 2004).

Uit de reviews kwam naar voren dat immunotherapie met huisstofmijten bij patiënten met huisstofmijten-allergie effectief is in het verminderen van de symptomen en medicatiebehoefte, en mogelijk ook in het verbeteren van de longfunctie. Alutard en Depothal waren onderwerp van onderzoek in meerdere trials in de reviews. Beide producten bleken effectief. Na de inclusieperioden van de reviews is in 2006 een gerandomiseerd onderzoek over Alutard versus placebo gepubliceerd door Blumberga et al. Ook de bevindingen daarvan komen overeen met die in de reviews (i.c. minder medicatiegebruik bij immunotherapie dan bij placebo).

De geclaimde langere effectiviteit van Alutard is alleen in abstractvorm gepubliceerd en daarmee onvoldoende onderbouwd. De geclaimde preventie van

ziekteprogressie komt voort uit een prospectief, observationeel onderzoek onder 138 kinderen met astma en een mono-allergie voor huisstofmijten (Pajno 2001). De ouders van 75 kinderen kozen voor immunotherapie. De andere 63 kinderen kregen de gebruikelijke medicamenteuze behandeling. Na 6 jaar waren geen nieuwe sensibilisaties aanwezig bij 75% van de kinderen in de immunotherapie-groep en 33% van de controlepatiënten ($p < 0,05$). Er is echter geen direct vergelijkend onderzoek waarin voordeel van Alutard op deze punten is aangetoond ten opzichte van Depothal.

Bijwerkingen. In de post-marketingfase van Alutard is een ernstige anafylactische shock opgetreden bij een klein aantal patiënten, die goed reageerden op adequate behandeling en restloos genazen. Er is een vergelijkbare kans op anafylactische shock bij gebruik van Depothal. In de 1B-teksten van beide producten staat vermeld: Lokale reacties: zwelling, roodheid en/of overgevoeligheid rondom de injectieplaats. In zeldzame gevallen de vorming van subcutane knobbeltjes (granulomen); deze verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken tot 4 maanden. Systemische reacties: conjunctivitis, rinitis, Quinckes oedeem, bronchoconstrictie (zowel direct na behandeling als na enige uren), vermoeidheid, larynx oedeem, urticaria en anafylactische shock. Immuuncomplexreacties (type III), die zich uiten als koorts, exantheem, gewrichtspijnen of spierpijnen. Ook staat bij Alutard genoemd: Lokaal: verergering van allergisch eczeem. En bij Depothal staat: Lokaal: langdurige pijn met uitstraling in de omgeving. Systemisch: verergering van de allergische afwijkingen, ernstige atopische dermatitis en pre-existente eczemateuze afwijkingen. ***Conclusie:*** Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

4.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Beide producten zijn onderling vervangbaar.

4.a.4. Standaarddosering

Immunotherapie met allergenen wordt toegepast in een instelfase en een langer durende onderhoudsfase. Tijdens de onderhoudsfase is de aanbevolen dosering voor Alutard 100.000 SQ-E en voor Depothal 10.000 AU, elke 4-6 weken, gedurende 3-5 jaar. Er is geen DDD vastgesteld.

Conclusie. De standaarddosering per dag is voor Alutard $100.000/35 = 2857$ SQ-E en voor Depothal $10.000/35 = 288$ AU.

4.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Alutard® Huisstofmijten en Depothal® Huisstofmijten kunnen worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

4.a.6. Kostenconsequenties

In Nederland werd in 2007 volgens de GIPdatabank bijna 9 miljoen euro aan allergeenpreparaten tegen huisstofmijtenallergie uitgegeven.

Van dit bedrag werd 89% besteed aan preparaten die niet geregistreerd zijn (gemiddeld € 1075, -/gebruiker per jaar) en 11% aan de wel geregistreerde producten waarvoor tevens opname in het GVS is aangevraagd (gemiddeld € 720, -/gebruiker per jaar).

Bij uitsluiting van de niet-geregistreerde allergeenpreparaten is het waarschijnlijk dat na enige tijd patiënten alleen nog behandeld worden met de voor de vergoeding in aanmerking komende middelen. Wanneer dit aantal gebruikers van een niet-geregistreerd product uiteindelijk met een wel geregistreerd en in het GVS opgenomen geneesmiddel behandeld wordt, levert dit een besparing van ruim 4,7 miljoen euro ten bate van het farmaciebudget op. De totale kosten bedragen in dat geval 9,2 miljoen euro.

4.a.7. Literatuur

- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ;(3) :CD001186.
- Blumberga G, Groes L, Haugaard L, et al. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843-8.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160. www.whiar.org/docs/ARIA_WR_wm.pdf.
- Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1392-7.
- Polzehl D, Keck T, Riechelmann H. Analyse der Effektivitat der subkutanen Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakten bei Erwachsenen mit allergischer Rhinitis und/oder Asthma bronchiale. *Laryngorhinootologie* 2003;82:272-80.

5. Katten-allergenen

Samenstelling	<p>5.a. Alutard® Epithelia</p> <p>Alutard® Epithelia bevat allergenen die afkomstig zijn van katten (<i>Felis catus</i>) en die geabsorbeerd zijn aan aluminiumhydroxide.</p> <p>Het product wordt geleverd als suspensie voor subcutane injectie, in 4 sterkten: 100, 1000, 10.000, 100.000 standardised quality eenheid (SQ-E)/ml.</p>
	<p><i>5.a.1. Voorstel fabrikant</i></p> <p>Plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.</p>
	<p><i>5.a.2. Onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>De geregistreerde indicatie is: Behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor kattenepithelia, indien de symptomen grotendeels veroorzaakt worden door specifiek IgE tegen kattenepithelia zoals aangetoond door middel van een in-vitrotest of huidtest en er gedurende langere tijd een dagelijkse behoefte bestaat aan geneesmiddelen, met in achtneming van het volgende: uitsluitend bij astma tengevolge van kattenallergie bij beroepsmatig blootgestelde patiënten.</p>
	<p><i>5.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid</i></p> <p>Er is geen ander katten-allergenen-product in het GVS opgenomen.</p> <p>Het product Alutard® Epithelia is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.</p>
Effectiviteit	<p><i>5.a.4. Therapeutische waarde</i></p> <p>De te beoordelen uitkomstmaat is de mate van astmasymptomen, waaronder bronchiale hyperreactiviteit. Volgens de in de inleiding beschreven methode werden 2 systematische reviews gevonden over in totaal 7 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken waarin de genoemde uitkomstmaten waren onderzocht. Bij een van de reviews was ook een meta-analyse verricht.</p> <p>Uit de publicaties kwam naar voren dat immunotherapie met kattenepitiheel bij patiënten met katten-allergie in geringe mate effectief is in het verminderen van de symptomen en de bronchiale hyperreactiviteit.</p> <p>Alutard® Epithelia werd onderzocht in 3 van de 7 trials. Immunotherapie met dit product verminderde de symptomen en de bronchiale hyperreactiviteit (tabel 5).</p>

Tabel 5. Immunotherapie met kattenepitheel bij astma door kattenallergie; gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies*

1e auteur; jaar van publicatie	patiënten		uitkomsten			
	aantal	leeftijd in jaren	symptoomscore: SMD (95%-BI)	symptomatische verslechtering: RR (95%-BI)	allergeenspecifieke BHR-indices: SMD (95%-BI)	toegenomen allergeenspecifieke BHR: RR (95%-BI)
Ohman 1984	17	22-48		0,18 (0,03; 1,22)	-0,30 (-1,25; 0,66)	0,59 (0,13; 2,70)
Sundin† 1986	39	8-47		0,58 (0,32; 1,04)	-0,67 (-1,35; 0,00)	0,15 (0,04; 0,58)
Van Metre† 1988	22	21-52			-0,75 (-1,63; 0,15)	0,13 (0,02; 0,88)
Haugaard 1992	24	13-48		0,20 (0,07; 0,55)		
Alvarez 1994	28	15-28	-2,27 (-3,25; -1,29)		-1,08 (-2,09; -0,07)	0,15 (0,02; 1,06)
Varney† 1997	28	gem. 32	-1,29 (-2,11; -0,46)		-0,79 (-1,57; -0,02)	
Pene 1998	31	gem. 27,7			-0,04 (-0,93; 0,85)	
gepooled					-0,61 (-0,95; -0,27)	

BHR = bronchiale hyperreactiviteit; gem. = gemiddeld.

*Bronnen: systematische reviews van Abramson (2001) en Bousquet (2008). Studies die in Abramson beargumenteerd waren geëxcludeerd, werden hier niet toegevoegd (Lilja 1989 en Hedlin 1991).

In 2 studies waren ook patiënten zonder kattenallergie geïncludeerd: Haugaard: Van de 24 patiënten waren 12 allergisch voor katten, 2 voor honden en 10 voor beide. Sundin: Van de 22 patiënten waren 15 allergisch voor katten en 7 voor honden.

†Product: Alutard® Epithelia.

Bijwerkingen

In de post-marketingfase is een ernstige anafylactische shock opgetreden bij een klein aantal patiënten, die goed reageerden op adequate behandeling en restloos genazen.

In de 1B-tekst staat vermeld: Lokale reacties: Zwelling, roodheid en/of gevoeligheid rondom de injectieplaats. In zeldzame gevallen kunnen subcutane noduli ontstaan op de plek van de injectie. Deze verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken tot 4 maanden. Tijdelijke verergering van allergisch eczeem.

Systemische reacties: conjunctivitis, rinitis, urticaria. Quincke's oedeem, bronchoconstrictie (zowel direct na behandeling als na enige uren), vermoeidheid, larynxoedeem, anafylactische shock.

Immuuncomplexreacties (type III), die zich uiten als koorts, exantheem, gewrichtspijnen, spierpijnen.

5.a.5. Conclusie therapeutische waarde

Alutard® Epithelia heeft een therapeutische meerwaarde

ten opzichte van placebobehandeling.

5.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Omdat er geen andere effectieve behandeling mogelijk is, komt Alutard® Epithelia in aanmerking voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

5.a.7. Kostenconsequenties

In Nederland werd in 2007 volgens de GIPdatabank ruim € 980.000, - aan allergeenpreparaten tegen kattenallergie uitgegeven.

Van dit bedrag werd 15% besteed aan preparaten die geregistreerd zijn (gemiddeld € 624, -/gebruiker per jaar) en 85% aan de niet geregistreerde producten waarvoor tevens opname in het GVS is aangevraagd (gemiddeld € 1166, -/gebruiker per jaar).

Bij uitsluiting van de niet-geregistreerde allergeenpreparaten is het waarschijnlijk dat na enige tijd patiënten alleen nog behandeld worden met de voor de vergoeding in aanmerking komende middelen. Wanneer dit aantal gebruikers van een niet-geregistreerd product uiteindelijk met een wel geregistreerd en in het GVS opgenomen geneesmiddel behandeld wordt, levert dit een besparing van ruim € 390.000, - ten bate van het farmaciebudget op. De totale kosten bedragen in dat geval € 540.000, -.

5.a.8. Literatuur

- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD001186.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63 Suppl 86:8-160. www.whiar.org/docs/ARIA_WR_wm.pdf.

6. Bijen- en wespengif-allergenen

6.a. Alutard® giffen, Pharmalgen®

Samenstelling

Alutard® Giffen en Pharmalgen® bevatten gif van bijen (*Apis mellifera*) en wespen (*Vespula* sp.). De producten worden gemaakt van hetzelfde bronmateriaal. Alutard is een depotpreparaat waarin het gif-allergeen is geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide. Pharmalgen is een waterige formulering met gevriesdroogd gif. Beide producten worden geleverd als suspensie voor subcutane injectie, in 4 sterkten: Alutard in 100, 1000, 10.000 en 100.000 standardised quality eenheid (SQ-E)/ml en Pharmalgen in 0,1, 1, 10 en 100 microgram/ml.

6.a.1. Voorstel fabrikant

Plaatsing op bijlage 1B (Alutard en Pharmalgen) van de Regeling zorgverzekering. Alutard en Pharmalgen zijn volgens de fabrikant niet uitwisselbaar, omdat het depotpreparaat Alutard vooral geschikt is als onderhoudsbehandeling, terwijl het product-op-waterbasis Pharmalgen vooral geschikt is als snelle insteltherapie.

6.a.2. Onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De geregistreerde indicatie van beide producten is: Behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor insectengif (*Hymenoptera*), maar uitsluitend bij gegeneraliseerde allergische reacties in de anamnese en aangetoonde sensibilisatie tegen insectengif (wesp of bij) door middel van in-vivo- en in-vitrotests. Volgens de SPC-teksten is alleen Pharmalgen geschikt voor rush-hyposensibilisatie.
Conclusie: Er is een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Beide producten worden subcutaan toegediend.
Conclusie: Er is een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Beide producten zijn voor de leeftijdscategorie 5-60 jaar.
Conclusie: De producten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Effectiviteit. De te beoordelen uitkomstmaat is het optreden van een systemische reactie op een nieuwe steek. Volgens de in de inleiding beschreven methode werd 1 systematische review gevonden van in totaal 8 studies, die gerandomiseerd, placebogecontroleerd noch dubbelblind waren. De patiënten hadden eerder allergisch gereageerd op *Hymenoptera* sp. (vliesvleugeligen), meestal ging het om bijen of wespen.

Uit de meta-analyse van 6 van de 8 studies kwam naar voren dat immunotherapie bij patiënten die eerder heftig op een steek hadden gereageerd, effectief is in het voorkomen en/of verminderen van systemische reacties indien zij opnieuw worden gestoken (tabel 6).

Tabel 6. Bescherming tegen een systemische reactie op een insectensteek door immunotherapie (uitgedrukt in oddsratio), bij patiënten die eerder heftig reageerden; meta-analyse op basis van vergelijkende en observationele studies [bron: Ross]

<i>aantal (%) patiënten met systemische reactie</i>		<i>oddsratio (95%-BI)</i>
<i>immunotherapie</i>	<i>controlegroep</i>	
1/18 (6)	14/23 (61)	2,41 (1,43-4,07)
1/17 (6)	8/47 (17)	1,13 (0,95-1,35)
1/11 (9)*	10/11 (91)	10,00 (1,53-65,40)
8/19 (42)	19/19 (100)	11,60 (1,65-81,30)
7/24 (29)†	24/24 (100)	4,43 (2,31-8,50)
3/12 (25)†	12/12 (100)	9,75 (1,44-65,90)
21/101 (21)	87/136 (64)	2,20 (1,72-2,81)

*Product: Alutard® Giffen.

†Product: Pharmalgen®.

In de Europese richtlijn op basis van deels dezelfde studies staat samengevat dat in de vergelijkende studies 75-100% van de met gif behandelde patiënten een nieuwe steek verdroeg zonder allergische symptomen, terwijl een systemische reactie optrad bij 64-75% van de patiënten die werden behandeld met een 'whole-body'-product en bij 58-72% van de met placebo behandelde patiënten. In prospectieve observationele studies reageerde 0-9% van de patiënten met wespallergie en circa 20% van de patiënten met bijenallergie op een nieuwe steek van het betreffende insect. Bovendien waren de reacties na immunotherapie minder heftig dan ervoor, hetgeen een aanwijzing is voor toch nog een gedeeltelijk succes.

In de meta-analyse waren 3 studies opgenomen met Alutard (Wyss 1993) of Pharmalgen (Muller 1979 en Thurnheer 1983). Patiënten die met deze middelen werden behandeld, waren statistisch significant beter beschermd tegen een systemische reactie dan de controlepatiënten (zie tabel 6).

Hoewel Alutard en Pharmalgen door hun verschillende formulering wellicht geschikter zijn voor de onderhouds- respectievelijk de instelfase, zijn beide producten geschikt voor de identieke geregistreerde indicatie.

Bijwerkingen. In de post-marketingfase van beide producten is een ernstige anafylactische shock opgetreden bij een klein aantal patiënten, die goed

reageerden op adequate behandeling en restloos genazen.

In de 1B-teksten van beide producten staat vermeld:

Lokale reacties: zwelling, roodheid en/of gevoeligheid rondom de injectieplaats. In zeldzame gevallen kunnen subcutane noduli ontstaan op de plek van de injectie.

Deze verdwijnen gewoonlijk binnen 2 weken tot 4 maanden. Tijdelijke verergering van allergisch eczeem.

Systemische reacties: conjunctivitis, rinitis, urticaria.

Quincke's oedeem, bronchoconstrictie (zowel direct na behandeling als na enige uren) vermoeidheid, larynxoedeem, anafylactische shock.

Immuuncomplexreacties (type III), die zich uiten in koorts, exantheem, gewrichtspijnen, spierpijnen.

Conclusie: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

6.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Beide producten zijn onderling vervangbaar.

6.a.4. Standaarddosering

Immunotherapie met allergenen wordt toegepast in een instelfase en een langer durende onderhoudsfase.

Tijdens de onderhoudsfase is de aanbevolen dosering voor Alutard 100.000 SQ-E en voor Pharmedgen 100 microgram, elke 4-6 weken, gedurende 3-5 jaar. Er is geen DDD vastgesteld.

Conclusie. De standaarddosering per dag is voor Alutard $100.000/35 = 2857$ SQ-E en voor Pharmedgen $100/35 = 3$ microgram.

6.a.5. Conclusie plaats in het GVS

Alutard® Giffen en Pharmedgen® kunnen worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

6.a.6. Kostenconsequenties

Bijna alle gebruikers van een allergeenpreparaat tegen bijen- of wespallergie maken al gebruik van de twee hier genoemde producten. De kostenconsequenties zijn dan ook neutraal.

6.a.7. Literatuur

- Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. European Academy of Allergology and Clinical Immunotherapy (EAACI), Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy 2006;61 Suppl 82:1-20.

- Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, et al.; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for

clinical practice. Allergy. 2005;60:1459-70.
- Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of
specific immunotherapy in the treatment of
hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis.
Clin Ther 2000;22:351-8.

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