

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
10 maart 2010

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2993381

Datum  
10 juni 2010

Ons kenmerk  
ZA/2010074190

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
GVS beoordeling allergeenextract van 5 graspollen (Oralair®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 10 maart 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of Oralair® onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van Oralair® in het verzekerde pakket vastgesteld.

Oralair® is een allergeenextract van 5 grassoorten (kropaar (*Dactylis glomerata*), gewoon reukgras (*Anthoxanthum odoratum*), Engels raaigras (*Lolium perenne*), veldbeemdgras (*Poa pratensis*) en timotheegras (*Phleum pratense*)). Het is geregistreerd voor de behandeling van graspollen geïnduceerde rhinitis met of zonder conjunctivitis bij volwassenen, adolescenten en kinderen (ouder dan 5 jaar) met klinisch relevante symptomen, bevestigd door een positieve cutane test en/of een positieve titer van specifiek IgE voor graspollen. Het is beschikbaar als sublinguale tablet 100 of 300 IR. De therapeutische waarde is gelijk aan die van Grazax®, een sublinguaal allergeenextract van timotheegraspollen.

Oralair® is als onderling vervangbaar beoordeeld met Grazax®, dat momenteel is opgenomen in het GVS op bijlage 1B. Oralair® kan samen met Grazax® worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A. Als standaarddosering kan voor Oralair® 300 IR/dag worden aangehouden en voor Grazax® 75.000 SQ/dag.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 10/12**

**Allergeenextract van 5 grassoorten  
(Oralair®)**

**Vastgesteld in de CFH-vergadering van 31 mei 2010**

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

2010052809

***Afdeling***

Zorg Advies

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. allergeenextract (Oralair®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	3. Conclusie

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

1. Farmacotherapeutisch rapport Oralair®

## **1. Inleiding**

In de brief van 10 maart 2010 verzoekt de minister van van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Oralair®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. allergeenextract (Oralair®)

#### Samenstelling

Allergeenextract van graspollen van kroppaar (*Dactylis glomerata*), gewoon reukgras (*Anthoxanthum odoratum*), Engels raaigras (*Lolium perenne*), veldbeemdgras (*Poa pratensis*) en timotheegras (*Phleum pratense*)

#### Geregistreerde indicatie

“Behandeling van graspollengeïnduceerde rhinitis met of zonder conjunctivitis bij volwassenen, adolescenten en kinderen (ouder dan 5 jaar) met klinisch relevante symptomen, bevestigd door middel van een positieve cutane test en/of een positieve titer van specifiek IgE voor graspollen.”

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

Opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster dat bestaat uit Oralair en Grazax.

#### 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.

Vanwege de sublinguale toedieningswijze van Oralair is het middel vergeleken met Grazax, een sublinguaal allergeenextract van timotheegraspollen. De vergelijking staat beschreven in het bijbehorende Farmacotherapeutisch rapport.

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

#### Gelijksoortig indicatiegebied

Oralair: zie boven, onder ‘geregistreerde indicatie’.  
Grazax: Een behandeling met een gunstige invloed op het natuurlijke beloop van door graspollen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis in volwassenen en kinderen (vanaf 5 jaar) met klinisch relevante klachten, waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE test op graspollen.

*Conclusie:* er is een gelijksoortig indicatiegebied.

#### Gelijke toedieningsweg

Beide middelen worden sublinguaal gebruikt.

*Conclusie:* er is een gelijke toedieningsweg.

#### Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Beide middelen zijn bestemd voor volwassenen, adolescenten en kinderen (vanaf 5 jaar).

*Conclusie:* de middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### Klinische relevante

Oralair is net als Grazax effectiever dan placebo.

***verschillen in eigenschappen***

De bijwerkingen van Oralair zijn vergelijkbaar met die van Grazax.

De ervaring met Oralair is minder dan de beperkte ervaring met Grazax.

Oralair is even breed toepasbaar als Grazax.

Oralair is even gemakkelijk in het gebruik als Grazax.

Bij patiënten met graspollengeïnduceerde rinitis en onvoldoende respons op symptomatische medicamenteuze behandeling heeft Oralair een gelijke therapeutische waarde als Grazax.

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Oralair is onderling vervangbaar met Grazax.

*2.a.5. Standaarddosering*

De WHO heeft geen DDD vastgesteld. De standaarddosering in de onderhoudsfase is 300 IR/dag.

*2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Oralair komt in aanmerking voor opname op bijlage 1A van de regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster met Grazax.

### **3. Conclusie**

Oralair is onderling vervangbaar met Grazax. Oralair komt in aanmerking voor opname op bijlage 1A van de regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster met Grazax. De standaarddosering van Oralair is 300 IR/dag en van Grazax 75.000 SQ/dag.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

## Farmacotherapeutisch rapport

### Allergeenextract van 5 grassoorten (Oralair®) bij de indicatie 'graspollen-geïnduceerde rinitis'

**Geneesmiddel.** Oralair 100 of 300 IR\* per tablet voor sublinguaal gebruik

Samenstelling: allergeenextract van graspollen van kropaar (*Dactylis glomerata*), gewoon reukgras (*Anthoxanthum odoratum*), Engels raaigras (*Lolium perenne*), veldbeemdgras (*Poa pratensis*) en Timotheegras (*Phleum pratense*).

\*IR = reactiviteitsindex. De eenheid IR drukt de activiteit van een allergeenextract uit. Het allergeenextract bevat 100 IR/ml wanneer het bij een huidpriktest met een Stallerpoint, een cirkeldiameter van 7 mm induceert bij 30 patiënten die gesensibiliseerd zijn voor dit allergeen. De cutane reactiviteit van deze patiënten wordt gelijktijdig aangetoond door een positieve huidpriktest op codeïnefosfaat 9% of op histamine 10 mg/ml. De IR-eenheid van Stallergenes is niet vergelijkbaar met de eenheden van andere allergeenfabrikanten.

**Geregistreerde indicatie.** "Behandeling van graspollengeïnduceerde rhinitis met of zonder conjunctivitis bij volwassenen, adolescenten en kinderen (ouder dan 5 jaar) met klinisch relevante symptomen, bevestigd door middel van een positieve cutane test en/of een positieve titer van specifiek IgE voor graspollen."

**Dosering.** De therapie begint met 100 IR op dag 1 en 200 IR op dag 2 en gaat door met 300 IR/dag. De behandeling duurt 7 maanden/jaar: de behandeling begint 4 maanden voor het verwachte begin van het pollenseizoen en eindigt aan het einde van het pollenseizoen, dat circa 3 maanden duurt. Na behandelingen gedurende 3 jaar volgt een wachtperiode van 2 jaar om te zien of het behandelingseffect wordt gehandhaafd.

**Werkingsmechanisme.** Het werkingsmechanisme is niet volledig bekend. Behandeling met Oralair wekt een systemische competitieve antilichaamrespons op tegen graspollen en induceert een toename van specifiek IgG. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.

#### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** Oralair is net als Grazax effectiever dan placebo.

**Ongunstige effecten.** De bijwerkingen van Oralair zijn vergelijkbaar met die van Grazax.

**Ervaring.** De ervaring met Oralair is minder dan de beperkte ervaring met Grazax.

**Toepasbaarheid.** Oralair is even breed toepasbaar als Grazax.

**Gebruiksgemak.** Oralair is even gemakkelijk in het gebruik als Grazax.

**Eindconclusie.** Bij patiënten met graspollengeïnduceerde rinitis en onvoldoende respons op symptomatische medicamenteuze behandeling heeft Oralair een gelijke therapeutische waarde als Grazax.

## **1. Aandoening**

**Symptomen.** Bij allergische rinitis treedt na inhalatie van een relevant allergeen een acute immuunreactie op, die in ongeveer de helft van de gevallen wordt gevolgd door een late/chronische immuunreactie. Direct na de allergeenexpositie ontstaat nasale jeuk in combinatie met niezen en een loopneus. Deze symptomen duren meestal maximaal 1 uur. Tijdens de late reactie bestaan de klachten uit obstructie en hyperreactiviteit van de luchtwegen. Er is een versterkte gevoeligheid voor (a)specifieke prikkels, zoals weersveranderingen, fysieke inspanning, luchtvervuiling, sigarettenrook, geurstoffen, virussen en allergenen.<sup>1</sup>

**Ontstaanswijze.** De gemeenschappelijke pathofysiologische kenmerken van de vroege en de late reactie vinden hun oorsprong in hetzelfde ontstekingsproces. In de vroege reactie degranuleren mestcellen die zijn gesensibiliseerd door IgE. Hierbij komen pro-inflammatoire mediators vrij, bijvoorbeeld histamine en leukotriënen. De late reactie bestaat uit een chronische ontsteking en duurt vaak tot enkele weken. Hierbij worden eosinofielen naar de ontstoken weefsels getrokken, mogelijk door systemische interleukine-5-signalering. Ze veroorzaken daar zwelling door afgifte van mediators zoals prostaglandinen en leukotriënen, en ze onderhouden het ontstekingsproces. Allergische rinitis en astma hebben gemeenschappelijke klinische, pathofysiologische en immunologische kenmerken en komen vaak gelijktijdig voor.<sup>1</sup>

**Prevalentie/incidentie.** Naar schatting 15-30% van de Nederlandse bevolking heeft allergische rinitis door boom- of graspollen.<sup>2,3</sup> Patiënten kunnen allergisch zijn voor één soort pollen, maar meestal komen gecombineerde allergieën voor. Graspollen zijn de belangrijkste verwekker van allergische klachten. In de periode april/mei – augustus zijn er graspollen in de lucht van de tientallen soorten gras die dan afwisselend in bloei komen.<sup>3</sup>

**Ernst.** Allergische rinitis beïnvloedt in meer of mindere mate de kwaliteit van leven en de prestaties op het werk of op school.

**Behandeling.** In de behandeling van allergie is vermijding van allergenen de eerste stap. De symptomatische behandeling van allergische rinitis bestaat uit farmacotherapie, met name uit orale of lokale antihistaminica en lokale corticosteroiden. Wanneer de patiënt hierbij onvoldoende baat heeft, kan voor immunotherapie worden gekozen. Immunotherapie bestaat uit toediening van allergeenhoudende extracten gedurende 3 (-5) jaar. Het doel ervan is allergische patiënten minder allergisch te maken voor de betreffende allergenen, zodat de klachten afnemen en het gebruik van symptomatische medicatie ('nood'-medicatie) kan worden verminderd.

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Als bij een patiënt met rinitis door graspollenallergie, met of zonder conjunctivitis, wordt gekozen voor immunotherapie, bestaat de standaardbehandeling uit subcutane immunotherapie.<sup>4,5</sup> Echter, deze Nederlandse richtlijnen dateren van 2006, toen sublinguale immunotherapie wegens gebrek aan vergelijkend onderzoek geen alternatief was voor subcutane immunotherapie.<sup>4,5</sup> Grazax, een sublinguaal allergeenextract van timotheegraspollen, werd in Nederland in november 2006 geregistreerd. In 2007 en 2008 heeft de CFH geoordeeld dat sublinguale behandeling met Grazax



therapeutisch gelijkwaardig was aan subcutane immunotherapie met graspollen.<sup>6,7</sup> Er waren toen gegevens over werkzaamheid van Grazax gedurende 1 seizoen. De werkzaamheid op korte termijn leek overeen te komen met die van de subcutane producten, gegevens over werkzaamheid op langere termijn ontbraken, en sublinguale therapie had het voordeel dat er geen anafylactische shocks waren waargenomen zoals wel het geval was bij subcutane immunotherapie.

Deze conclusie staat ook in de recente internationale richtlijn over allergische rinitis, waarbij wordt gesteld dat de effectiviteit van sublinguale therapie bij volwassenen inmiddels is vastgesteld [p. 69].<sup>8</sup> In deze internationale richtlijn wordt in een samenvatting sublinguale therapie zelfs aanbevolen voor [niet nader gespecificeerde] pollenallergie bij volwassenen [p. 61], maar deze aanbeveling is niet terug te vinden in het stroomschema met aanbevelingen [p. 70] en ook wordt meer onderzoek nodig gevonden naar verschillen tussen sublinguale en subcutane immunotherapie bij volwassenen en bij kinderen [p. 64 en 90].<sup>8</sup> Subcutane en sublinguale graspolproducten zijn geregistreerd voor de leeftijdsgroep 6-60 jaar.<sup>7</sup>

Na het uitkomen van deze internationale richtlijn zijn studies naar sublinguale immunotherapie bij kinderen gepubliceerd (zie verder).

Uitgaande van een gelijke therapeutische waarde van sublinguale en subcutane immunotherapie bij volwassenen en kinderen met graspollenallergie, is Oralair in dit rapport vergeleken met Grazax.

## **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 30 maart 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: rhinitis allergic seasonal, desensitization immunologic, administration sublingual, immunotherapy, Oralair, Keolium [synoniem van Oralair], Grazax. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies zijn gebruikt. Per middel (Oralair en Grazax) en leeftijdsklasse (volwassenen en kinderen) was er 1 onderzoeksgroep, die in verschillende publicaties zijn beschreven. De publicaties verschillen in gerapporteerde uitkomstmaten en follow-upduur.

**Tabel 1. Klinische placebogecontroleerde studies die zijn betrokken in de beoordeling van sublinguale immunotherapie van patiënten met graspollenallergische rinoconjunctivitis, bevestigd met huidpriktest en/of IgE-waarden**

	<i>volwassenen</i> <sup>9-16</sup>		<i>kinderen</i> <sup>17-18</sup>	
1e auteur en jaar van publicatie	Didier 2007 Horak 2008 Didier 2009 Malling 2009	Dahl 2006 Dahl 2008 Frolund 2009 Durham 2010	Wahn 2009	Bufe 2009
onderzoeksoepzet (level of evidence)	RCT (A2)	RCT (A2)	RCT (A2)	RCT (A2)
patiënten				
aantal	311*	634	266	253
geteste allergenen	<i>Anthoxanthum odoratum</i> <i>Dactylis glomerata</i> <i>Lolium perenne</i> <i>Phleum pratense</i> <i>Poa pratensis</i>	<i>Phleum pratense</i>	<i>Anthoxanthum odoratum</i> <i>Dactylis glomerata</i> <i>Lolium perenne</i> <i>Phleum pratense</i> <i>Poa pratensis</i>	<i>Phleum pratense</i>
ziekteduur in jaren	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 1
gem. leeftijd in jaren (uitersten)	29 (18-45)	34 (18-65)	11 (4-17)	10(5-16)
♂:♀-ratio	57:43	59:41	64:36	66:34
% met astma	10	nv	21	42
% met polysensibilisatie	55	nv	59	82
interventie	<b>Oralair</b> 300 IR 1 dd*	<b>Grazax</b> 75.000 SQ 1 dd	<b>Oralair</b> 300 IR 1 dd	<b>Grazax</b> 75.000 SQ 1 dd
belangrijkste uitkomstmaten, † gedurende pollenseizoen	- symptomen aan neus en ogen - gebruik van 'nood'-medicatie - kwaliteit van leven: RQLQ - globale evaluatie door patiënt		- symptomen aan neus en ogen - gebruik van 'nood'-medicatie - kwaliteit van leven: RQLQ - globale evaluatie door patiënt	
statistische analyse	ITT	ITT	ITT	ITT

IR = reactiviteitsindex. SQ = standardised quality. Deze eenheden drukken de sterkten van de allergeenextracten uit. Ze zijn onderling niet vergelijkbaar. RQLQ = rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. ITT= intention to treat.

\*In 2 onderzoekarmen van dezelfde studie werden 317 patiënten behandeld met Oralair 100 IR of 500 IR. Deze worden in dit rapport niet beschreven omdat 300 IR de aanbevolen dosering is.[1B-tekst].

†Symptomen: niezen, loopneus, jeuk aan neus, verstopte neus, jeuk aan ogen, waterige ogen. Score-bereik: 0 (geen klachten) – 3 (ernstige klachten) per symptoom, dus 0-18 voor de score over 6 symptomen.

- Medicatiescore: Oralair: 0 (geen medicatie) – 1 (wel medicatie, bij voorkeur het orale antihistaminicum cetirizine of het intranasale corticosteroid mometason). Grazax: 0 (geen medicatie) – 36 (langdurige behandeling met hoge doseringen loratidine, budesonide-neusspray en prednison).

- RQLQ = rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. Deze omvat 28 vragen, waarop de antwoorden worden gescoord tussen 0 (niet gehinderd) en 6 (ernstig gehinderd).

- Niet-klinische uitkomsten (IgE-waarden) zijn in dit rapport buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1e auteur, jaar van publicatie</i> <sup>19-20</sup>	<i>reden van verwerpen</i>
Wilson, 2003	- onderzochte middelen zijn niet Oralair of Grazax - kleine patiëntenaantallen (34-126 per studie)
Hoeks, 2008	- onderzochte middelen zijn niet Oralair of Grazax - kleine patiëntenaantallen (28-161 per studie)

### **3. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van Oralair is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### **3a Gunstige effecten**

##### **Uitkomstmaten**

De aanbevolen primaire uitkomstmaten betreffen de symptomen en het gebruik van 'nood'-medicatie.<sup>21-22</sup> De symptomen worden veelal gemeten aan de hand van patiënt-gerapporteerde symptoomscores. Secundaire uitkomstmaten kunnen zijn: symptoom-totaalscore, medicatie-totaalscore, individuele symptoomscore, gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven, symptomen-last op een VAS-schaal, symptoomvrije dagen, arts- en patiëntgerapporteerde klinische algehele verbetering. Provocatie-tests en objectieve laboratoriummetingen (bijv. FEV1 en IgE) kunnen aanvullende informatie geven, maar niet de meting van klinische symptomen vervangen. Om praktische redenen is in dit rapport ervoor gekozen om de uitkomsten weer te geven als (meestal) gemiddelde waarden over het hele pollenseizoen (dus meestal niet als mediane waarden en niet over de piek van het pollenseizoen).

**Tabel 3. Effectiviteit van Oralair en Grazax bij graspollenallergische rinoconjunctivitis, gedurende het pollenseizoen** \* 9-18

	<i>Oralair</i>	<i>placebo</i>	<i>p</i>	<i>Grazax</i>	<i>placebo</i>	<i>p</i>
<b>volwassenen</b>						
<b>1 seizoen</b>						
	<i>(n = 136)</i>	<i>(n = 148)</i>		<i>(n = 282)</i>	<i>(n = 286)</i>	
gem. symptoomscore	3,6	4,9	†	2,4	3,4	†
neussymptomen				1,7	2,3	
niezen	0,8	1,0	†			
loopneus	0,7	1,0	†			
jeuk aan neus	0,6	0,8	†			
verstopte neus	0,5	0,8	†			
oogsymptomen				0,7	1,1	
waterige ogen	0,4	0,6	†			
jeuk aan ogen	0,6	0,8	†			
mediane % symptoomvrije dagen	16	3				
gem. % symptoom- en medicatievrije dagen				43	31	†
mediane % dagen met noodmedicatie	11	20	†			
gem. medicatiescore	0,3	0,4	†	1,5	2,4	†
gem. RQLQ-score	nv	nv	†	1,0	1,4	†
globale evaluatie door patiënt						
gem. waardering van de ernst van de symptomen toen ze het ergst waren				7,1	9,0	†
% patiënten dat verbetering rapporteert	88	73	†			
<b>2e seizoen</b>						
				<i>(n = 172)</i>	<i>(n = 144)</i>	
gem. symptoomscore				2,4	3,8	†
gem. medicatiescore				1,7	3,2	†
gem. % symptoom- en medicatievrije dagen				46	32	†
gem. RQLQ-score				0,9	1,3	†
<b>3e seizoen</b>						
				<i>(n = 160)</i>	<i>(n = 127)</i>	
gem. symptoomscore				2,6	3,6	†
gem. medicatiescore				1,8	3,0	†
gem. % symptoom- en medicatievrije dagen				34	24	†
gem. RQLQ-score				0,8	1,0	†
<b>4e seizoen</b>						
				<i>(n = 142)</i>	<i>(n = 115)</i>	
gem. symptoomscore				2,7	3,6	†
gem. medicatiescore				2,3	3,3	†
gem. % symptoom- en medicatievrije dagen				35	28	†
gem. RQLQ-score				0,8	1,1	†
<b>kinderen, 1 seizoen</b>						
	<i>(n = 131)</i>	<i>(n = 135)</i>		<i>(n = 126)</i>	<i>(n = 127)</i>	
gem. symptoomscore*	3,3	4,5	†	2,6	3,2	†
neussymptomen				2,0	2,4	†
oogsymptomen				0,7	0,8	
gem. medicatiescore	0,6	0,8	†	2,1	2,5	†
% patiënten met ≥ 1 noodmedicament				73	88	†
% dagen met ≥ 1 noodmedicament	35	47	†	25	32	†

nv = niet vermeld.

\*Afkortingen en scores: zie tabel 2.

†P < 0,05 voor het verschil tussen de interventie- en de placebogroep.

**Tabel 4. Verschil (in %) tussen mediane symptoomscores van patiënten met graspollenallergische rinoconjunctivitis na sublinguale immunotherapie danwel placebobehandeling, gedurende 1 seizoen** 9-18

<i>volwassenen</i>		<i>kinderen</i>	
<i>Oralair</i>	<i>Grazax</i>	<i>Oralair</i>	<i>Grazax</i>
37	34	39	24

**Evidentie.** Bij zowel volwassenen als kinderen waren de symptoom- en medicatiescores bij gebruik van Oralair of Grazax statistisch significant gunstiger dan bij gebruik van placebo. De effectiviteit van Oralair was hetzelfde bij volwassen patiënten met of zonder astma en met mono- of polysensibilisering.<sup>12</sup>

**Extrapolatie.** De statistisch significante verschillen tussen de interventie- en de placebogroepen zijn waarschijnlijk als klinisch relevant te beschouwen. Elders is namelijk gesteld dat sublinguale immunotherapie beter werkt dan antihistaminica indien het behandelingseffect tenminste 20% groter is dan het effect met placebo [“For SLIT to have a better performance than antihistamine treatment the magnitude of efficacy should be at least 20% more than the effect of placebo”].<sup>23</sup> Indien ‘behandeleffect’ wordt opgevat als het verschil tussen ‘voor behandeling’ en ‘na behandeling’, dan is het behandelingseffect in de beschreven studies onbekend omdat er geen nulmetingen zijn gedaan. Indien ‘behandeleffect’ duidt op het verschil tussen actieve behandeling en placebo, dan was het in alle 4 onderzoeksgroepen groter dan 20%, dus klinisch relevant (zie tabel 4).

Het is onduidelijk welk van beide middelen het effectiefst is. Een indirecte vergelijking is moeizaam om de volgende redenen:

- De symptoom- en medicatiescores voor aanvang van de behandeling zijn niet vermeld en over de Oralair-studie is niet gerapporteerd voor welke grassoorten de onderzochte patiënten allergisch waren. Daardoor is niet na te gaan of de patiëntengroepen in de Oralair- en de Grazaxstudie dezelfde aandoening hadden, hoe de scores veranderden tijdens de behandeling en wat de afzonderlijke bijdragen waren van de verschillende grassoorten, d.w.z. allergieën daarvoor, aan de symptomen.
- De uitkomstmaat ‘symptoomscore’ is voor beide middelen vergelijkbaar (scoreverschillen zijn ongeveer even groot; zie tabel 3 en 4), maar dat geldt niet voor de medicatiescore (verschillend berekend, zie tabel 1), de RQLQ-score (deels geen gegevens gerapporteerd; zie tabel 3) en de globale evaluatie (verschillend geoperationaliseerd; zie tabel 3).
- In de Grazax-studie is het verschil in symptoomscore (t.o.v. placebo) alleen statistisch significant nadat de afzonderlijke scores voor neus- en oogsymptomen bij elkaar zijn opgeteld (zie tabel 3). De eventuele conclusie dat Grazax mogelijk minder effectief zou zijn dan Oralair, is niet te trekken omdat er geen inzicht is in een eventueel verschil in gebruik van ‘nood’-medicatie. De symptoomscores zijn immers het resultaat van zowel immunotherapie als aanvullende, symptomatische medicatie.
- Tenslotte zijn van Grazax resultaten beschikbaar over de hele aanbevolen behandelduur van 3 seizoenen, plus 1 jaar follow-up, en van Oralair alleen over 1 seizoen.

**Conclusie.** Zowel Oralair als Grazax is effectiever dan placebo.

### 3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Bijwerkingen van Oralair en vergeleken behandelingen<sup>24 25</sup>

	<i>Oralair</i>	<i>Grazax</i>
meest frequent	jeuk in de mond (26%)	jeuk in de mond (46%)
ernstig		post marketing: incidenteel ernstige systemische allergische reactie gemeld

**Evidentie.** Bij beide middelen wordt irritatie van de ogen, de mond, de keel, de neus, de oren en van de huid als frequente (1-10%) of zeer frequente (> 10%) bijwerking gemeld. De zeer frequent voorkomende mondklachten zijn meestal licht tot matig van ernst.

Het aantal patiënten dat voortijdig de behandeling met Oralair stopzette vanwege een bijwerking, was 6/155 (4%) in de behandelingsgroep en 0/156 in de placebogroep.

Het aantal patiënten dat in het 1e jaar voortijdig de behandeling met Grazax stopzette vanwege een bijwerking, was 16/316 (5%) in de behandelingsgroep en 8/138 (3%) in de placebogroep.

In de postmarketingfase van Grazax zijn er meldingen geweest van anafylactische reacties, maar niet van anafylactische shock (de 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.<sup>7</sup>

In de 1B-tekst van beide middelen wordt geadviseerd dat de eerste inname van een tablet gebeurt onder medisch toezicht gedurende 20-30 minuten.

**Conclusie.** De bijwerkingen van Oralair zijn vergelijkbaar met die van Grazax.

### 3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met Oralair en vergeleken behandelingen\*

	<i>Oralair</i>	<i>Grazax</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	jan 2010	nov 2006
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

**Conclusie.** De ervaring met Oralair is minder dan de beperkte ervaring met Grazax.

### 3c2 Toepasbaarheid<sup>24 25</sup>

**Contra-indicaties:** Oralair mag niet gelijktijdig met bètablokkers worden gebruikt, Grazax wel.

Beide middelen zijn gecontra-indiceerd bij maligniteiten, immuundeficiëntie/auto-immuunziekte, ontstekingen in de mondholte, en bij ernstig of instabiel astma.

**Specifieke groepen:** er is geen klinische ervaring met immunotherapie bij kinderen < 5 jaar, personen > 45 jaar (Oralair) resp. > 65 jaar (Grazax), bij patiënten met een gestoorde lever- of nierfunctie, bij zwangeren en bij vrouwen die borstvoeding geven.

**Interacties:** er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke risico's van gelijktijdige immunotherapie met andere allergenen. Gebruik van symptomatische anti-allergische medicatie

leidde in de klinische onderzoeken met Oralair niet tot interacties, maar het kan de tolerantiegrens op de immunotherapie verhogen.<sup>24</sup>

**Conclusie.** Oralair is even breed toepasbaar als Grazax.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 7. Gebruiksgemak van Oralair en vergeleken behandelingen**

	<i>Oralair</i>	<i>Grazax</i>
toedieningswijze	sublinguaal	sublinguaal
toedieningsfrequentie	1 dd	1 dd

Beide producten moeten onder de tong worden geplaatst en gehouden, waar ze uiteenvallen resp. oplossen. De uitvoering van Grazax als lyofilisaat (smelttablet) betekent dat de tablet met droge handen uit de verpakking moet worden gehaald, maar ook dat deze onder de tong sneller oplost. Bij beide producten mag de patiënt 1 minuut niet slikken nadat de tablet onder de tong is geplaatst.

De behandeling met Oralair bestaat uit een start- en een vervolgfase: 100 IR op dag 1, 200 IR op dag 2 en vervolgens 300 IR/dag. Grazax wordt steeds gegeven in de dosering van 75.000 SQ/dag. Voor volwassenen en kinderen geldt hetzelfde voorschrift.

Voor beide middelen geldt dat de behandeling begint 4 maanden voor het begin van het graspollenseizoen.

De behandeling met Oralair eindigt aan het einde van het seizoen, en begint en eindigt opnieuw in jaar 2 en 3.<sup>25</sup> De behandeling met Grazax wordt gedurende 3 jaar gecontinueerd.<sup>24</sup>

**Conclusie.** Oralair is even gemakkelijk in het gebruik als Grazax.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij patiënten met graspollengeïnduceerde rinitis en onvoldoende respons op symptomatische medicamenteuze behandeling heeft Oralair een gelijke therapeutische waarde als Grazax.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de fabrikant

“Oralair heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van SCIT-producten met graspollen vanwege de bewezen effectiviteit in een specifieke grote studie met kinderen, een betere veiligheid (geen anafylactische shock waargenomen) en een beter gebruiksgemak.

De therapeutische waarde van Oralair en Grazax kan over het geheel genomen als gelijkwaardig worden beschouwd. Voordelen van Oralair ten opzichte van Grazax zijn: de grotere toepasbaarheid (mengsel van 5 graspollen versus alleen timotheegras), het grotere gebruiksgemak (tablet versus lyophilisaat en pre-coseizoenale behandeling versus perenniale behandeling) en de aanzienlijk lagere kosten.”

#### 4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

- therapeutische waarde t.o.v. subcutane producten. De therapeutische waarde van Oralair t.o.v. subcutane producten is besproken in paragraaf 2a 'Keuze vergelijkende behandeling'.
- grotere toepasbaarheid van Oralair (mengsel van 5 graspollen) versus Grazax (alleen timothee gras). Ondanks het verschil in samenstelling zijn de producten in de onderzoekspraktijk even effectief bij patiënten met graspollenallergie. Een mogelijke verklaring is dat beide producten een immuunrespons tegen meerdere grassoorten opwekken. Een andere mogelijke verklaring is dat timothee gras een veel groter deel van de klachten veroorzaakt dan de andere grassoorten doen. Timothee gras groeit langs wegen en dijken en in weilanden, en bloeit van juni tot augustus.
- groter gebruiksgemak van Oralair (tablet) dan van Grazax (lyofilisaat). De lagere frequentie van de bijwerking 'jeuk in de mond' bij Oralair dan bij Grazax (26% versus 46%) kan mogelijk te maken hebben met het langzamer uiteenvallen van Oralair. Of de statistische samenhang berust op een causale relatie, is niet vast te stellen op basis van de beschikbare gegevens.
- groter gebruiksgemak van Oralair (vanaf 4 maanden voor het begin van het graspollenseizoen tot en met het einde van het seizoen, in jaar 1-3) dan van Grazax (vanaf 4 maanden voor het begin van het graspollenseizoen en vervolgens continu gedurende 3 jaar). Het kan als voordeel worden gezien dat Oralair een aantal maanden per jaar niet hoeft te worden gebruikt. Een nadeel is dat de patiënten goed moeten opletten wanneer zij weer een behandelperiode moeten beginnen.
- kosten. Deze spelen geen rol bij de bepaling van de farmacotherapeutische waarde.

#### 5. Literatuur

- 1 Diamant Z, Groot H de, Tarasevych S, et al. Allergische rinitis en astma: pathofysiologische relatie en implicaties voor de behandeling. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:77-82.
- 2 [www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o12977n46339.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o12977n46339.html)
- 3 Weger LA de. Pollenallergie in Nederland. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008;33:21-5.
- 4 Sachs APE, Berger MY, Lucassen PLBJ, et al. NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis (eerste herziening). Huisarts Wet 2006;49:254-65.
- 5 Richtlijn Respiratoire allergie. 's-Hertogenbosch: Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2006.
- 6 College voor zorgverzekeringen (CVZ). Allergeenextract van pollen van timothee gras (Grazax®). CFH-rapport 07/12. Diemen: CVZ; 2007.
- 7 College voor zorgverzekeringen (CVZ). Allergenen. CFH-rapport 08/21. Diemen: CVZ; 2008.
- 8 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. 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.unifesp.br/dmed/climed/liga/consensos/rinitealergicaeasma2008.PDF](http://www.unifesp.br/dmed/climed/liga/consensos/rinitealergicaeasma2008.PDF).
- 9 Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1338-45.
- 10 Horak F, Jaeger S, Worm M, et al. Implementation of pre-seasonal sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet during optimal dosage assessment. Clin Exp Allergy 2009;39:394-400.
- 11 Didier A, Melac M, Montagut A, et al. Agreement of efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy. Allergy 2009;64:166-71.
- 12 Malling HJ, Montagut A, Melac M, et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 2009;39:387-93.
- 13 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;118:434-40.



- 14 Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *Allergy Clin Immunol* 2008;121:512-8.e2.
- 15 Frølund L, Durham SR, Calderon M, et al. Sustained effect of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet on rhinoconjunctivitis quality of life. *Allergy* 2009 Nov 2. Epub ahead of print. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02238.x.
- 16 Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-8.e1-7.
- 17 Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al.; SLIT Study Group. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-166.e3.
- 18 Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:167-173.e7.
- 19 Wilson D, Torres-Lima M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002893.
- 20 Hoeks SBEA, Hoekstra MO, Groot H de. Sublinguale immunotherapie bij kinderen met astma of rinoconjunctivitis: onvoldoende evidence door matige kwaliteit van de verrichte studies; een systematisch literatuuroverzicht. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008;152:261-8.
- 21 Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. Londen: European Medicines Agency; 2004. [www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/245502en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/245502en.pdf).
- 22 Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. Londen: European Medicines Agency; 2008. [www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/1850406enfin.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/1850406enfin.pdf).
- 23 Malling HJ. Sublingual immunotherapy: efficacy – methodology and outcome of clinical trials. *Allergy* 2006;61(Suppl. 81):24-8.
- 24 1B-tekst Grazax. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h33788.pdf>.
- 25 1B-tekst Oralair. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h105376.pdf>.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 31 mei 2010.*

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

## Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

### Kosten

#### Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>Oralair 300 IR</i>	<i>Grazax 75.000 SQ</i>
prijs voor 30 tabletten*	99,00	98,74
kosten per 28 dagen	92,40	92,16
kosten per jaar†	693	1185

\*Bron: Z-index. Maart, 2010.

†Oralair wordt 7 maanden per jaar gebruikt. Grazax wordt 3 jaar continu gebruikt.

### CFH-advies bij Oralair

Wanneer een patiënt forse klachten heeft van graspollen-geïnduceerde rinitis en onvoldoende baat bij antihistaminica en corticosteroiden, kan worden gekozen voor immunotherapie met extracten van grasallergenen. De behandeling duurt 3-5 jaar en vermindert de symptomen, maar doet ze niet verdwijnen terwijl hinderlijke bijwerkingen frequent optreden. Het aantal patiënten dat na stoppen van de behandeling symptoomreductie houdt, is onbekend. Sublinguale middelen hebben als voordelen boven subcutane dat er geen injecties nodig zijn en dat alleen de 1e toediening onder toezicht plaatsvindt. Met Oralair is minder ervaring dan met Grazax.