

Läkemedel: Grazax (phleum pratenseallergenextrakt)

Företag: ALK-Abelló

Godkänt för försäljning: 2006-03-14

Utlåtande från Läksaks expertgrupp för andningsorganens sjukdomar

Sublingual immunterapi mot gräspollenallergi är dyrt och publicerade långtidsdata saknas ännu, vilket komplicerar jämförelser med andra behandlingsalternativ. Metoden är lovande, men kräver lika noggrant patienturval som subkutan immunterapi, och bör därför huvudsakligen handläggas inom specialistvård av läkare med erfarenhet av subkutan immunterapi. Vid samtidig björkpollenallergi förordas subkutan immunterapi.

Grazax, sublingual immunterapi med oklar effektduration och säkerhet

Sammanfattning

Grazax har visat små, om än signifikanta effekter på symtom, medicinering och livskvalitet vid allergisk rinokonjunktivit under den första behandlingssäsongen. Ett relativt litet antal väl selekterade patienter är ännu exponerade. Därför blir bedömningen av risken för allvarliga biverkningar osäker, även om det är positivt att inga anafylaktiska reaktioner hittills rapporterats. Det finns emellertid ett antal angioödem rapporterade, och många av de som behandlats med kliniskt effektiva doser får lokala reaktioner såsom klåda i munnen.

Eftersom det är subkutan immunterapi som visats ge stora, långsiktiga behandlingsovinster med allergenspecifik immunterapi, såsom minskad risk för astmautveckling, behövs långsiktiga jämförelser med den etablerade subkutana immunterapin för att kunna avgöra värdet av sublingual immunterapi.

Den sublinguala administreringsformen är bekväm. Följsamheten har varit anmärkningsvärt god, men det bör noteras att uppföljningen i studierna varit omfattande med täta besök och telefonsamtal. Samma besöksfrekvens och följsamhet kan knappast förväntas i sjukvården utanför ramen för kliniska prövningar, och frågan är hur behandlingseffekten och säkerheten då påverkas.

Bakgrund

Incidensen av allergiska sjukdomar såsom rinokonjunktivit och allergisk astma ökar, och denna sjukdomsgrupp utgör en viktig orsak till sjukvårdsbehov och

frånvaro från skola och arbete. Behandling av allergiker med ökande doser specifikt allergen i syfte att inducera tolerans, så kallad hyposensibilisering eller allergen-specifik immunterapi (aSIT), är en gammal behandlingsform. Första gången den beskrevs var för nära hundra år sedan [1], långt före upptäckten av IgE och den därpå följande, ökade förståelsen för mekanismerna för IgE-medierad överkänslighet. Allergen-specifik immunterapi har visat sig minska risken för utveckling av astma hos patienter med allergisk rinit [2]. Traditionellt har aSIT givits som subkutan immunterapi (SCIT), vilket är en tidskrävande behandlingsform för såväl sjukvårdspersonal som patienter. Dessutom krävs anafylaxiberedskap, då allvarliga reaktioner, inklusive dödsfall, har inträffat i samband med SCIT. Av dessa skäl erbjuds SCIT i Sverige huvudsakligen av allergologer, vilket medför att tillgången är begränsad. SCIT har använts framgångsrikt vid behandling av allergisk rinokonjunktivit [3], och även till selekterade astmapatienter [4]. Under de senaste årtiondena har forskning bedrivits för att ta fram allergenextrakt för aSIT med mindre biverkningsrisk och/eller enklare administrering. Sublingual immunterapi (SLIT) är ett exempel på resultatet av dessa ansträngningar [5], och Grazax är det första preparat som godkänts för detta ändamål i Sverige.

Farmakologiska data

Grazax från ALK-Abelló godkändes den 14 mars 2006 av Läkemedelsverket genom nationellt godkännande. Läkemedelsverket var den första Europeiska myndighet som godkände preparatet, som beräknas finnas tillgängligt på apoteken i slutet av 2006. Preparatet utgörs av en munsönderfallande beredning av allergen av standardiserad kvalitet från gräset *Phleum pratense* (timotej) och är avsett för sublingual administrering. Allergendosen kvantifieras som "standardized quality tablet" (SQ-T), där 100 000 SQ-T motsvarar 20 µg av huvudallergen (Phl p 5). Tabletten placeras under tungan och sväljning undviks under en minut.

Klinisk prövning

I en multinationell, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie [6] randomiserades 855 patienter i 18-65 års ålder med gräspolleninducerad rinokonjunktivit till behandling med 2 500, 25 000 eller 75 000 SQ-T Grazax eller placebo en gång dagligen. Behandlingen inleddes cirka åtta veckor före pollensäsongen, fortgick under hela säsongen och varade i genomsnitt 18 veckor. Prövningen omfattade sex besök och ett uppföljande telefonsamtal. 790 deltagare (92 %) fullföljde. I alla behandlingsgrupper uppskattades följsamheten till 94–98 %, utan signifikanta skillnader mellan grupperna.

Läkemedelsanvändningen var signifikant lägre hos den grupp som fick Grazax 75 000 SQ-T jämfört med placebogrupperna ($P=0.047$), och den rinokonjunktivit-specifika livskvaliteten mätt med Rhinoconjunctivitis Quality-of-Life Questionnaire (RQLQ) var signifikant bättre ($P=0.006$) (6, 7) medan symtomen däremot inte minskades signifikant. Antalet "friska dagar" (well days - dagar med rinokonjunktivit symtomscore ≤ 2) var dock signifikant ökat ($P=0,041$). De patienter som fullgjort minst åtta veckors behandling med gräspollenextraktet före pollensäsongen hade bättre effekt jämfört med placebo. För de två lägre doserna

gräspollenextrakt sågs ingen signifikant effekt på symptom eller medicinerings jämfört med placebo.

I ytterligare en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie [8] randomiserades 634 patienter (59 % män och 41 % kvinnor), 18–65 år gamla, med gräspollen-inducerad allergisk rinokonjunktivit 1:1 till antingen 75 000 SQ-T Grazax eller placebo en gång dagligen. Behandlingen inleddes 16 veckor före förväntad pollensäsong och fortsatte under hela pollensäsongen. 546 patienter (86 %) fullföljde det första året med behandling. Dubbelblind behandling planeras fortsätta ytterligare två år, följt av två års uppföljning. Gruppen med aktiv behandling hade lägre symtomscore och läkemedelsbehandlingscore än placebogruppen ($P < 0,001$). Antalet ”friska dagar” var i genomsnitt 27 för Grazax-gruppen jämfört med 23 för placebogruppen ($P < 0,0001$).

I en annan dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie randomiserades 114 gräspollenallergiska patienter med rinokonjunktivit och samtidig astma (37 kvinnor och 77 män, ålder 18–64), 2:1 till Grazax 75 000 SQ-T (motsvarande 15 µg Phl p 5) eller placebo [9]. Tabletterna administrerades sublinguallt en gång dagligen med början 10–14 veckor före pollensäsongen, och behandlingen fortsatte hela pollensäsongen. Pollensäsongen varierade från 52 till 60 dagar i de olika regionerna som ingick i prövningen. Patienterna gjorde sex besök inom ramen för studien, samt fick ett uppföljande telefonsamtal ungefär en vecka efter det avslutande besöket. Säkerhetsdata presenterades för alla randomiserade patienter, medan effektdata presenteras som per-protokollsanalys. Symptom- och medicineringscore var lägre för de patienter som fått aktiv behandling, där majoriteten klarade sig med per oral loratadine och levocabastine ögondroppar. I placebogruppen behövde 59 procent budesonid nässpray, jämfört med 28 procent i den grupp som behandlades med gräspollenextrakt. Andelen som inte använde någon vidbehovsmedicinering alls mot sin rinokonjunktivit var dock lika i båda grupperna, cirka 33 procent.

Biverkningar

En tysk studie omfattade 64 män och 20 kvinnor i 18–65 års ålder med minst två års anamnes på gräspolleninducerad allergisk rinokonjunktivit, specifika IgE mot *Phleum pratense* samt positivt pricktest och FEV1 > 70 % av förväntat värde [10]. Dessa patienter delades in i sju olika grupper om tolv patienter i varje. I varje grupp randomiserades nio patienter till Grazax och tre till placebo. Grazax-dosen var det enda som skiljde de olika gruppernas aktiva behandling åt, och följande doser förekom: 25 000 SQ-T, 75 000 SQ-T, 150 000 SQ-T, 300 000 SQ-T, 500 000 SQ-T, 750 000 SQ-T samt 1 000 000 SQ-T. I samband med den statistiska analysen, som inkluderade alla randomiserade patienter, poolades alla placebopatienter ihop till en grupp. Patienterna behandlades med en tablett dagligen under 28 dagar utanför pollensäsongen. Grupperna startades med cirka en veckas mellanrum, och start av behandling till grupp med närmast högre dos gjordes först sedan tre dagars behandling tolererats väl av föregående grupp och betraktades som säker. Däremot gjordes ingen individuell, stegvis ökning av dos. Patienterna var inneliggande på sjukhus under två dagar samt besökte mottagningen tio gånger. På dagar då de inte besökte kliniken blev de uppringda. Alla patienter fullföljde studien, och följsamheten angavs till 96–100 procent.

1 013 "adverse events", samtliga milda till måttliga, rapporterades av 62 deltagare, av vilka 52 bedömdes ha behandlingsrelaterade reaktioner vars frekvens var dosberoende. Samtliga reaktioner gick över helt utan bestående med och ingen av dem föranledde att patienten avbröt studien. Vanligast var irritation i halsen (60 % av patienterna med aktiv behandling, dosberoende, vs 14 % i placebogrupper) och klåda i munnen (38 % bland aktivt behandlade, dosberoende, vs 4,8 % i placebogrupper). Vid de högsta doserna noterades också ögonklåda samt allergisk konjunktivit. Reaktionerna kom vanligen omedelbart efter tablettintaget och varade i minuter till timmar. Flertalet reaktioner inträffade i början av behandlingsperioden. Ett fåtal patienter fick reaktioner samtliga 28 behandlingsdagar. 15 procent av deltagarna uppvisade statusfynd såsom exempelvis ödem vid tungan eller underläppen eller erytem i mjuka gommen.

Även i studien av Durham [6] var irritation i halsen och oral klåda de vanligaste biverkningarna. Hur vanlig respektive biverkning är specificeras dock inte. Tre procent av patienterna (26 stycken) avbröt på grund av "adverse events", och för endast 18 av dessa deltagare ansågs händelserna kunna vara relaterade till behandlingen. Inga livshotande systemreaktioner eller dödsfall inträffade.

I rinokonjunktivitstudien av Dahl et al [8] avbröt 24 patienter (4 %) på grund av "adverse events", varav fler i den grupp som fått aktiv behandling. Endast i fem av dessa fall ansågs avbrotten vara behandlingsrelaterade. Dess reaktioner utgjordes av angioödem vid tungbasen, två angioödem vid läppen varav ett med farynxhyperemi, hosta och mild dyspné, farynxödem, röstförändring samt svullnad i halsen. Gruppen med aktiv behandling rapporterade 523 händelser som ansågs kunna vara relaterade till läkemedlet, jämfört med 106 händelser i placebogrupper. Ingen av dessa händelser klassificerades som allvarliga. Oral klåda rapporterades av 46 procent i gruppen med aktiv behandling, jämfört med 4 procent i placebogrupper.

Inte heller i den andra studien av Dahl et al [9], där patienterna hade såväl astma som rinokonjunktivit, rapporterades några allvarliga reaktioner. Det förelåg ingen skillnad i astmamedicinering eller astmasymtom score mellan grupperna vare sig före eller under pollensäsongen. De vanligaste rapporterade "adverse events" var oral klåda (53 % med aktiv behandling, 5 % i placebogrupper) och nasofaryngit (36 % med aktiv behandling, 25 % i placebogrupper). Tre patienter (4 %) avbröt på grund av biverkningar (vilka anges inte).

Interaktioner

Uppgift saknas.

Graviditetsdata

Säkerhet och effekt för Grazax har inte studerats vid graviditet, då graviditet samt risk för graviditet utgjort exklusionskriterium i studierna. Vid SCIT anses inledning av terapi (uppdosering) kontraindicerad på grund av risken för

systemreaktioner och därav följande systemisk behandling. Underhållsbehandling med SCIT utförs under graviditet och anses säker.

Hälsoekonomisk bedömning och subvention

Läkemedelsförmånsnämnden, LFN, har nyligen beslutat att Grazax fortsatt skall ingå i läkemedelsförmånen, men bara då bästa möjliga symtomdämpande behandling inte ger ett tillfredsställande resultat. Före utgången av 2010 skall företaget lämna in underlag som klargör effekterna på längre sikt.

Symtomdämpande behandling med peroral antihistamin och nasal steroid enligt Kloka listan kostar cirka 150–250 kr för hundra dagars behandling. Behandling med Grazax kommer enligt LFN att kosta cirka 2 800 kr för hundra dagar, men behandlingstiden blir ju cirka sex månader, eftersom den bör inledas fyra månader före gräspollensäsongen och pågå säsongen ut.

LFN jämför kostnaderna för Grazax och Alutard (subkutan immunterapi mot gräsallergi) under tre års tid och finner att den högre kostnaden med Grazax uppvägs av färre sjukvårdsbesök. Tyvärr saknas underlag för bedömning av långsiktiga effekter och biverkningar med Grazax eftersom studier under mer än en allergisäsong inte finns publicerade, vilket gör jämförelsen vansklig. Subkutan allergenspecifik immunterapi har väldokumenterade långtidseffekter. Den hälsoekonomiska kalkylen haltar således påtagligt och förbehållet för subventionering kommer knappast att kunna följas upp.

Eva Wikström Jonsson
leg. läk, med.dr

Birgitta Norstedt Wikner
Bitr.överläkare

Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset (Solna)

Referenser

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;2:1572-3.
2. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position Paper. Allergy Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;53(Suppl.44):1-42.
3. Malling HJ. Immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Allergy Immunol*. 2004;18:495-509.
4. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Syst Rev*. *Cochrane Database*. 2003(4):CD001186.
5. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Syst Rev*. *Cochrane Database*. 2003(2):CD002893.
6. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):802-9.
7. Rak S, Yang WH, Pedersen MR, Durham SR. Once-daily sublingual allergen-specific immunotherapy improves quality of life in patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a double-blind, randomised study. *Qual Life Res*. 2007;16(2):191-201.

8. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):434-40.
9. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2006;61(2):185-90.
10. Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2006;61(2):181-4.