

ALK Nordic

**Deres ref.:**  
**Dato:** 28.01.2021  
**Vår ref.:** 20/22816-2  
**Saksbehandler:** Solveig Bryn

## REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 16-12-2020 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for allergenekstrakt av bigift (Alutard SQ Bigift) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er allergenekstrakt av bigift (Alutard SQ Bigift) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Allergen immunterapi for pasienter med en dokumentert sykehistorie med generelle og/eller systemiske IgE-medierte allergiske reaksjoner på grunn av følsomhet mot bigift ( <i>Apis mellifera</i> ), bekreftet av hudpricktest og/eller intradermal test og/eller spesifikk IgE-test.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
A92	Allergi/allergisk reaksjon		-	T78.2	Uspesifisert anafylaktisk sjokk		-
	IKA		-	T78.3	Angionevrotisk ødem		-
<u>Vilkår:</u> -							

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

504661  
439807

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Vedtaket trer i kraft 15-02-2021. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

### **Begrunnelse**

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Alutard SQ Bigift (heretter Alutard) er allergen immunterapi for pasienter med kjente alvorlige, allergiske reaksjoner mot stikk fra bie. Behandlingen har vært i bruk siden 90-tallet, og pasienter har fått uregistrert Alutard på individuell stønad via Helfo<sup>1</sup>. Alutard SQ Bigift fikk markedsføringstillatelse (MT) 25-01-2018, og ble markedsført i Norge fra 01-08-2018. Når det nå finnes Alutard SQ Bigift med norsk MT, ønsker Legemiddelverket at dette brukes framfor uregistrerte preparater. Ved godkjenning av norsk MT har legemiddelmyndigheter vurdert effekt, sikkerhet, kvalitet og produksjonsforhold. En MT innebærer også et bedre system for overvåkning og oppfølging av bivirkningsmeldinger.

ALK Nordic har sendt inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering av Alutard.

### Allergi mot insektgift

Insektstikk kan hos noen utløse allergiske reaksjoner mot giften fra insektet. Milde allergiske reaksjoner på insektstikk er ikke uvanlig, mens alvorlige reaksjoner er sjeldne. Unntaksvis kan et insektsstikk utløse akutte og dramatiske overfølsomhetsreaksjoner (anafylaksi). Biestikk er klart sjeldnere enn vepsestikk. I Danmark dør 1-2 personer årlig som følge av et insektstikk<sup>2</sup>.

### Behandling

Frykt for fremtidige reaksjoner kan påvirke livskvaliteten til personer med allergi mot insektstikk, slik at god forebyggende behandling og informasjon er viktig. Behandlingen avhenger av intensiteten i den allergiske reaksjonen, og hvor alvorlig tidligere insektstikk har vært.

Ved alvorlige reaksjoner (anafylaksi) anbefales det å ha adrenalin penn lett tilgjengelig til selvbehandling. Sprøyten må settes så snart som mulig etter insektstikket.

Den eneste behandlingen som kan forhindre ytterligere systemiske reaksjoner er allergen immunterapi (AIT) mot giften. AIT (vaksinasjon) tilbys pasienter som har hatt generelle kroppsreaksjoner på insektstikk. I noen tilfeller er det også aktuelt å tilby det til voksne personer som har opplevd uttalt elveblest (urtikaria)<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten, Allergen fra bigift: Helsedirektoratet. [Oppdatert: 01.01.2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til-5-14-legemiddellisten/virkestoffer/allergen-fra-bigift>

<sup>2</sup> Allergi mot insektgift: Norsk helseinformatikk. [Oppdatert 06.07.2018]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/allergi/diverse/allergi-mot-insektgift/>

<sup>3</sup> Allergi mot insektstikk: Norsk elektronisk legehåndbok. [Oppdatert: 04.06.2020]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/allergi/tilstander-og-sykdommer/ulike-tilstander/allergi-mot-insektstikk/>



### Behandling med Alutard SQ bigift

#### Indikasjon

Alutard SQ Bigift er indisert som allergen immunterapi for pasienter med en dokumentert sykehistorie med generelle og/eller systemiske IgE-medierte allergiske reaksjoner på grunn av følsomhet mot bigift (*Apis mellifera*), bekreftet av hudpricktest og/eller intradermal test og/eller spesifikk IgE-test.

#### Virkningsmekanisme

Alutard SQ Bigift er en allergenspesifikk desensibiliseringsimmunoterapi. Formålet er å undertrykke reaksjonen mot allergenet som pasienten behandles med, ved å gradvis øke immunsystemets toleranse overfor bigift.

#### Dosering

Behandling med Alutard SQ Bigift må utføres under overvåking av en lege med erfaring i spesifikk immunterapi. Etter hver injeksjon må pasienten observeres i minst 30 minutter. Behandlingen deles i to faser: Oppdoseringsfasen og vedlikeholdsfasen. Hensikten er å gradvis øke dosen til høyeste tolererte vedlikeholdsdose er nådd.

Det er oppgitt tre forskjellige oppdoseringsregimer i preparatomtalen. En *kluster-oppdosering* som anbefales i tilfeller det er behov for raskere beskyttelse (varighet: 7 uker). En *konvensjonell oppdosering* som er egnet for de fleste av pasientene (varighet: 15 uker). Den tredje er en *forlenget konvensjonell oppdosering* som er anbefalt for sensitive pasienter (varighet: 25 uker).

Høyeste anbefalte vedlikeholdsdose er 1 ml av 100 000 SQ-U/ml. Doseringen av Alutard SQ Bigift må alltid justeres i henhold til den allergene anamnesen og pasientens følsomhet mot det spesifikke allergenet. Når vedlikeholdsdosen nås, økes gradvis intervallene mellom injeksjoner. Intervallet økes fra 1 til 2, 4 og 6 til 8 uker. Injeksjonene blir deretter gitt hver 6 til 8 uker. Vedlikeholdsbehandlingen fortsettes i 3 – 5 år.

#### Bivirkninger

Generelt oppstår reaksjoner i forbindelse med behandling med Alutard SQ Bigift på grunn av en immunologisk reaksjon (lokal og/eller systemisk) mot bigift. Mest vanlig rapporterte bivirkninger er lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Den mest alvorlige bivirkningen er anafylaktisk sjokk.

For mer informasjon om Alutard SQ Bigift, henvises det til preparatomtalen<sup>4</sup>.

#### Behandling i klinisk praksis

I henhold til Praktisk veileder i allergivaksinasjon<sup>5</sup> og Norsk elektronisk legehåndbok<sup>3</sup>, skal barn og voksne som opplever IgE-medierte reaksjoner på insektstikk med generelle reaksjoner som omfatter respirasjons- og sirkulasjonsorganene tilbys AIT. I noen tilfeller med generell reaksjon i form av urtikaria (elveblest), særlig ved kjent eller mistenkt hjertesykdom, kan AIT også være aktuelt. Bare pasienter med spesifikke IgE-antistoffer i serum og/eller positiv pricktest skal tilbys AIT.

<sup>4</sup> Preparatomtale Alutard SQ Bigift: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra:

<https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/17-11864.pdf>

<sup>5</sup> Praktisk veileder i allergivaksinasjon 2. utgave 2011: Den norske legeförening. Tilgjengelig fra:

<https://www.legeföreningen.no/contentassets/9d8ea8688c8b4dbdaf61d1d7140a3d82/veileder-i-allergivaksinasjon-2011.pdf>



Ved oppdosering er to metoder beskrevet i Praktisk veileder i allergivaksinasjon; hurtigoppdosering og klusteroppdosering. Ved *hurtigoppdosering* skjer oppdoseringen over 4 dager og pasienten skal være innlagt på avdeling med allergologisk spesialkompetanse. *Klusteroppdosering* gjennomføres vanligvis poliklinisk i løpet av 7 uker og består av ukentlige injeksjoner.

Oppdoseringsfasen avsluttes når toppdosen eller høyeste tolererte dose er oppnådd. Denne dosen blir betegnet som vedlikeholdsdose, fordi det er denne som benyttes under den påfølgende vedlikeholdsfasen. Overgangen fra oppdoseringsfasen til vedlikeholdsfasen skjer ved at vedlikeholdsdosen gis med et gradvis økende intervall og deretter regelmessig med samme høye dose hver 8. uke, +/- 2 uker.

Ved hver injeksjon skal pasienten observeres nøye, samt aktiv observasjon i minst 30 minutter etter injeksjonen. Det anbefales at vedlikeholdsdosen opprettholdes i minst 5 år med insektgiftsekstrakt. For behandling med ekstrakt mot pollenallergi anbefales det minst 3 år med vedlikeholdsdosering. Behandlingsvarighet må tilpasses individuelt. For birøkttere og deres familiemedlemmer kan det være aktuelt å forlenge behandlingstiden ytterligere.

Det henvises til Praktisk veileder i allergivaksinasjon for mer detaljert informasjon om anbefalinger i klinisk praksis.

#### Klinisk effekt

Data fra kliniske studier er begrenset, og retningslinjer for allergen immunterapi bør konsulteres vedrørende optimalt behandlingsregime, optimal behandlingstid og bruk av biomarkører for å vurdere effekt og sikkerhet. Alutard har vært i bruk i norsk klinisk praksis siden 90-tallet, og det er derfor lang erfaring med bruk av legemiddelet.

På grunn av potensiell livstruende karakter av allergiske reaksjoner mot biestikk og av etiske årsaker, kommer alle tilgjengelige data av effekten og sikkerheten fra kliniske studier som ikke har vært placebokontrollerte. Studier utført i løpet av de siste 30 årene med en varighet på opptil 5 år på effekt og sikkerhet av Alutard SQ Bigift har vist klinisk effekt og en akseptabel sikkerhetsprofil. Andelen personer uten systemisk reaksjon på stikk (stikk på sykehus eller naturlige stikk) etter behandling med Alutard SQ Bigift har vært over 80 %. Likeledes har det vært vist konsekvente endringer i IgE og IgG<sup>4</sup>.

#### Kostnadseffektivitet

ALK har etter dialog med Legemiddelverket levert en analyse som sammenligner utgifter ved AIT behandling med Alutard SQ Bigift med utgifter ved AIT behandling med Alutard SQ Bjørk og Alutard SQ Timotei mot pollenallergi. De to sistnevnte legemidlene har forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2 fra før.

#### Administrering:

For beregning av utgifter knyttet til behandling har ALK har antatt anbefalt klusteroppdosering (7 uker) og vedlikeholdsbehandling hver 8. uke etter Praktisk veileder i allergivaksinasjon. Dette resulterer i 13 besøk hos spesialist det første året på behandling og ca. 7 besøk påfølgende år. Praktisk veileder avviker fra preparatomtalen i beskrivelsen av at den konvensjonelle oppdoseringen på 15 uker er egnet for de fleste av pasientene.

Klinikere Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med metodevurderingen av Itulazax<sup>6</sup> støttet at klusteroppdoseringen (7 dager) som beskrevet i Praktisk veileder blir anvendt i størst grad i norsk klinisk praksis. Hurtig oppdosering (én dag) kan være mer relevant for AIT ved insektallergi eller for pasienter som bor langt unna klinikk. Legemiddelverket vurderer at noe avvikende oppdoseringsregimer i preparatomtale og Praktisk veileder gjenspeiler individuell tilpasning i klinisk praksis og anser ALK sin antagelse som rimelig.

#### Kostnader

I ALKs analyse er det inkludert direkte kostnader til legemidler og administrasjon av behandling. For administrering og monitorering av behandling antar ALK at pasientene oppsøker spesialist for hver konsultasjon. Legemiddelpriser er vist i Tabell 1 og kostnader knyttet til behandling hos spesialist er vist i Tabell 2.

Tabell 1: Legemiddelpriser ved subkutan allergen immunterapi mot bigift- og pollenallergi.

Legemiddel	Pakning	Maks AUP	Maks AUP (eks. mva)	Maks AUP (eks. mva)/ml
Alutard SQ Bjørk	Oppdosering (startpakke)	6 742	5 393	
	Vedlikeholdspakning 5 ml	5 013	4 010	802
Alutard SQ Timotei	Oppdosering (startpakke)	3 835	3 068	
	Vedlikeholdspakning 5 ml	3 681	2 944	589
Alutard SQ Bigift	Oppdosering (startpakke)	4 587	3 669	
	Vedlikeholdspakning 5 ml	4 108	3 287	657

Tabell 2: Kostnader relatert til behandling

Administration	Enhets kostnad	Kilde
Spesialistbesøk	702	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020. Kode 3ad "Konsultasjon hos spesialist"
AIT behandling	280	Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020. Kode 177d "Hyposensibiliserende behandling ved allergi." Taksten kan repeteres en gang ved mer enn ett allergenekstrakt.

#### Sammenlignende analyse

ALK har antatt behandlingsvarighet på 5 og 3 år for hhv. bigift- og pollenallergi i henhold til Praktisk veileder i allergivaksinasjon. Videre har de anvendt en årlig diskonteringsrate på 4 % årlig. Tabell 3 viser resultatene av de sammenlignende prisene per år.

<sup>6</sup> Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2 - Itulazax (allergen av bjørkepollen) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt, induisert av pollen fra homologe grupper av bjørk: Statens legemiddelverk 18.03.2020. Tilgjengelig fra: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/I/Itulazax\\_allergisk%20rhinitt%20og%20eller%20konjunktivitt%20pga%20bj%C3%B8rk\\_2020.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/I/Itulazax_allergisk%20rhinitt%20og%20eller%20konjunktivitt%20pga%20bj%C3%B8rk_2020.pdf)

Tabell 3: Resultater fra ALKs sammenlignende analyse av kostnader knyttet til behandling med Alutard SQ Bigift, Alutard SQ Bjørk og Alutard SQ Timotei. Legemiddelkostnadene er basert på maks AUP eks. mva,

År	Behandlingskostnader	Alutard SQ Bigift	Alutard SQ Bjørk	Alutard SQ Timotei
1	Legemiddelkostnader	5 641	7 799	4 834
	Administrasjonskostnader	13 326	13 326	13 326
	<b>Totalt</b>	<b>18 967</b>	<b>21 125</b>	<b>18 160</b>
2	Legemiddelkostnader	4 424	5 399	3 964
	Administrasjonskostnader	6 610	6 610	6 610
	<b>Totalt</b>	<b>11 034</b>	<b>12 008</b>	<b>10 573</b>
3	Legemiddelkostnader	3 647	4 449	3 267
	Administrasjonskostnader	5 447	5 447	5 447
	<b>Totalt</b>	<b>9 094</b>	<b>9 897</b>	<b>8 714</b>
4	Legemiddelkostnader	4 091	1 426	1 047
	Administrasjonskostnader	6 111	1 746	1 746
	<b>Totalt</b>	<b>10 202</b>	<b>3 172</b>	<b>2 793</b>
5	Legemiddelkostnader	3 933		
	Administrasjonskostnader	5 876		
	<b>Totalt</b>	<b>9 809</b>		

#### Legemiddelverkets konklusjon om kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener kostnadsberegningene virker rimelige og i tråd med Praktisk veileder for allergivaksinasjon. Årlige legemiddelkostnader for Alutard SQ Bigift er tilsvarende som årlige legemiddelkostnader for de to andre Alutard produktene som allerede refunderes. Det er derfor rimelig å anta at Alutard SQ Bigift oppfyller prioriteringskriteriene på samme måte som Alutard SQ Bjørk og Alutard SQ Timotei.

#### Budsjettvirkninger

I henhold til Reseptregisteret var det i 2019 144 pasienter som hentet ut resept på Alutard mot insekter (dvs. Alutard SQ Bigift og Alutard SQ Vepsegift), og omsetningen var knappe 1 millioner NOK. ALK oppgir at det er en 50/50 fordeling av pasienter som henter ut resept og bringer legemiddelet til klinikken og pasienter som mottar legemidlet på klinikken. Det betyr at det er om lag 300 pasienter som mottar behandling med Alutard SQ Bigift og Alutard SQ Vepsegift årlig. Av disse pasientene, estimerer ALK at en tredjedel mottar behandling med Alutard Bigift, som utgjør 100 pasienter.

Legemiddelverket mener at en overføring fra individuell stønad (blåreseptforskriften § 3) til forhåndsgodkjent refusjon (blåreseptforskriften § 2) ikke vil føre til en betydelig økning i antall pasienter siden dette er et omfattende behandlingsregime for pasienten. På bakgrunn av at pasienter relevant for behandling med Alutard Bigift allerede har mottatt individuell stønad, mener Legemiddelverket at forhåndsgodkjent refusjon ikke vil føre til vesentlige merutgifter for folketrygden.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

### **Klage**

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

### **Saksbehandlingstid**

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 16-12-2020

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 23-12-2021

Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager

Ferdig behandlet: 22-01-2021

Total saksbehandlingstid: 36 dager

### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

*"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."*

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.



Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Hallstein Husbyn  
enhetsleder

Kirsti Hjelme  
lagleder

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.*

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon  
Helseøkonomiforvaltningen  
Helseklage

Mottaker:  
ALK Nordic