



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2017031262

Datum 24 juli 2017  
Betreft GVS rapport 17/04 Acarizax® bij allergische rhinitis door huisstofmijt

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. P. Pasman

**Onze referentie**  
2017031262

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 april 2017 (CIBG-17-04265) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of Acarizax® onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Acarizax® (12 SQ-HDM SLIT\*) is geïndiceerd voor volwassen en adolescente patiënten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt.

Het is beschikbaar als een smelttablet (sublinguale tablet; lyofilisaat). Elke smelttablet bevat 12 SQ-HDM gestandaardiseerd allergeenextract van de huisstofmijten *Dermatophagoides pteronyssinus* en *Dermatophagoides farinae*. De aanbevolen dosis voor volwassenen (18-65) en adolescenten (12-17 jaar) is dagelijks één lyofilisaat voor oraal gebruik.

### **Toets onderlinge vervangbaarheid**

Er zijn reeds twee geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'aanhoudend matig tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijten, ondanks het gebruik van symptomatische medicatie'. Dit betreffen allergeenextracten van huisstofmijten bestemd voor subcutane immunotherapie Alutard® en Depothal®. In 2008 is door het CVZ vastgesteld dat Alutard® en Depothal® als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd (CFH rapport 08/21).

Op basis van de geldende criteria is Acarizax® niet onderling vervangbaar met Alutard® en Depothal®, vanwege een verschil in toedieningsweg.

\* SQ-HDM is de dosiseenheid voor Acarizax®. SQ (standard quality) is een methode voor standaardisatie ten aanzien van biologische sterkte, hoeveelheid van belangrijkste allergeen en complexiteit van het allergeenextract. HDM is de Engelse afkorting voor huisstofmijt. SLIT-tablet staat voor sublinguale immunotherapie tablet.

Op grond van bovenstaande kan Acarizax® niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of Acarizax® in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
24 juli 2017

**Onze referentie**  
2017031262

### **Therapeutische waarde**

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij volwassenen en adolescenten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, de behandeling met sublinguaal gestandaardiseerd allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®) een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de behandeling met subcutaan toegediende allergeenextracten van huisstofmijt (Alutard®).

### **Budget impact analyse**

De prijs van het sublinguale middel Acarizax® is gelijk aan de prijs van de subcutane geneesmiddelen die op dit moment bij deze patiënten worden ingezet (o.a. Alutard®). Zelfs wanneer Acarizax® de volledige (huidige) markt zou overnemen, leidt dit niet tot meerkosten. Alleen de patiënten die nu niet met subcutane immunotherapie behandeld worden, maar straks vanwege het gebruiksgemak wel met Acarizax® behandeld zullen willen worden, zorgen voor meerkosten. Deze geschatte totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget liggen tussen de €0,2 en 0,9 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na opname in het GVS. Mogelijk zullen er ook besparingen optreden op het budgettair kader zorg omdat de toediening van Acarizax®, in tegenstelling tot Alutard®, zonder medische supervisie plaats kan vinden. Deze besparing kan oplopen tot ongeveer €0,7 miljoen per jaar.

Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

### **Advies**

Acarizax® is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Wanneer een middel niet onderling vervangbaar is en een therapeutische gelijke waarde heeft, kan het middel alleen op bijlage 1B worden geplaatst indien er geen sprake is van meerkosten. Omdat de prijs van Acarizax® gelijk is aan de prijs van de subcutane geneesmiddelen die op dit moment bij deze patiënten worden ingezet (o.a. Alutard®) en volledige substitutie niet leidt tot meerkosten adviseert het Zorginstituut u het sublinguaal gestandaardiseerd allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®; 12 SQ-HDM SLIT) op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2017031262

Datum 24 juli 2017  
Betreft GVS rapport 17/04 Acarizax® bij allergische rhinitis door huisstofmijt

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. P. Pasman

**Onze referentie**  
2017031262

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 april 2017 (CIBG-17-04265) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of Acarizax® onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Acarizax® (12 SQ-HDM SLIT\*) is geïndiceerd voor volwassen en adolescente patiënten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt.

Het is beschikbaar als een smelttablet (sublinguale tablet; lyofilisaat). Elke smelttablet bevat 12 SQ-HDM gestandaardiseerd allergeenextract van de huisstofmijten *Dermatophagoides pteronyssinus* en *Dermatophagoides farinae*. De aanbevolen dosis voor volwassenen (18-65) en adolescenten (12-17 jaar) is dagelijks één lyofilisaat voor oraal gebruik.

### **Toets onderlinge vervangbaarheid**

Er zijn reeds twee geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'aanhoudend matig tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijten, ondanks het gebruik van symptomatische medicatie'. Dit betreffen allergeenextracten van huisstofmijten bestemd voor subcutane immunotherapie Alutard® en Depothal®. In 2008 is door het CVZ vastgesteld dat Alutard® en Depothal® als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd (CFH rapport 08/21).

Op basis van de geldende criteria is Acarizax® niet onderling vervangbaar met Alutard® en Depothal®, vanwege een verschil in toedieningsweg.

\* SQ-HDM is de dosiseenheid voor Acarizax®. SQ (standard quality) is een methode voor standaardisatie ten aanzien van biologische sterkte, hoeveelheid van belangrijkste allergeen en complexiteit van het allergeenextract. HDM is de Engelse afkorting voor huisstofmijt. SLIT-tablet staat voor sublinguale immunotherapie tablet.

Op grond van bovenstaande kan Acarizax® niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of Acarizax® in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
24 juli 2017

**Onze referentie**  
2017031262

### **Therapeutische waarde**

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij volwassenen en adolescenten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, de behandeling met sublinguaal gestandaardiseerd allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®) een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de behandeling met subcutaan toegediende allergeenextracten van huisstofmijt (Alutard®).

### **Budget impact analyse**

De prijs van het sublinguale middel Acarizax® is gelijk aan de prijs van de subcutane geneesmiddelen die op dit moment bij deze patiënten worden ingezet (o.a. Alutard®). Zelfs wanneer Acarizax® de volledige (huidige) markt zou overnemen, leidt dit niet tot meerkosten. Alleen de patiënten die nu niet met subcutane immuuntherapie behandeld worden, maar straks vanwege het gebruiksgemak wel met Acarizax® behandeld zullen willen worden, zorgen voor meerkosten. Deze geschatte totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget liggen tussen de €0,2 en 0,9 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na opname in het GVS. Mogelijk zullen er ook besparingen optreden op het budgettair kader zorg omdat de toediening van Acarizax®, in tegenstelling tot Alutard®, zonder medische supervisie plaats kan vinden. Deze besparing kan oplopen tot ongeveer €0,7 miljoen per jaar.

Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

### **Advies**

Acarizax® is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Wanneer een middel niet onderling vervangbaar is en een therapeutische gelijke waarde heeft, kan het middel alleen op bijlage 1B worden geplaatst indien er geen sprake is van meerkosten. Omdat de prijs van Acarizax® gelijk is aan de prijs van de subcutane geneesmiddelen die op dit moment bij deze patiënten worden ingezet (o.a. Alutard®) en volledige substitutie niet leidt tot meerkosten adviseert het Zorginstituut u het sublinguaal gestandaardiseerd allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®; 12 SQ-HDM SLIT) op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 17/04  
12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®)

Datum	26 juni 2017
Status	Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016103071
Volgnummer	2017028236
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	M.J. Moen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket





## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

#### **3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—11**

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—11
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—11
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—11
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—12

#### **4 Conclusie plaatsing in GVS—13**

#### **5 Literatuur—15**



## 1 Inleiding

In de brief van 10 april 2017 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®).

### 1.1 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®)

#### *Samenstelling [1]*

Gestandaardiseerd allergeenextract van de huisstofmijten *Dermatophagoides pteronyssinus* en *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM\* per tablet (lyofilisaat) voor oraal gebruik.

\* SQ-HDM is de dosiseenheid voor Acarizax®. SQ (standard quality) is een methode voor standaardisatie ten aanzien van biologische sterkte, hoeveelheid van belangrijkste allergeen en complexiteit van het allergeenextract. HDM is de Engelse afkorting voor huisstofmijt.

#### *Geregistreerde indicatie [1]*

Acarizax is geïndiceerd voor volwassen en adolescenten patiënten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt.

#### *Dosering [1]*

De aanbevolen dosis voor volwassenen (18-65) en adolescenten (12-17 jaar) is dagelijks één lyofilisaat voor oraal gebruik (12 SQ-HDM). Het klinisch effect treedt naar verwachting 8-14 weken na aanvang van de behandeling op. Internationale behandelrichtlijnen geven aan dat met allergie immunotherapie een gunstig effect op het natuurlijke beloop van de aandoening kan worden bereikt na een behandelperiode van 3 jaar. Indien er geen verbetering wordt waargenomen in het eerste jaar van de behandeling met Acarizax, is er geen indicatie om de behandeling voort te zetten.

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 26 juni 2017.*



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling. Er zijn reeds twee geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'aanhoudend matig tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijten, ondanks het gebruik van symptomatische medicatie'. Dit betreffen allergeenextracten van huisstofmijten bestemd voor subcutane immunotherapie (SQ-HDM SCIT) Alutard® (standaardbehandeling) [2] en Depothal® [3].

Volgens de richtlijnen kan immunotherapie worden overwogen bij patiënten die matige tot ernstige symptomen houden ondanks allergeenvermijding en medicamenteuze ondersteuning. Essentieel hierbij is dat het gaat om een aangetoonde IgE-gemedieerde allergie en dat er een relatie bestaat tussen inhalatie van het allergeen en de klachten.

SQ-HDM SCIT (subcutane immunotherapie van huisstofmijtexttracten) met Alutard® en Depothal® zijn opgenomen op bijlage 1B. Tussen de twee behandelingen met SQ-HDM SCIT (Alutard® en Depothal®) bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen en worden als onderling vervangbaar beschouwd [4]. Het merendeel van de patiënten (93%) die SQ-HDM SCIT ondergaan wordt behandeld met Alutard SQ®. Depothal® huisstofmijten wordt slechts in 7% van de gevallen gebruikt. Om deze redenen wordt Depothal® in het GVS rapport buiten beschouwing gelaten.

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt Alutard® in aanmerking.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied [1-2]*

12 SQ-HDM (Acarizax®) sublinguale immunotherapie (SLIT) is geregistreerd voor de behandeling van aanhoudend matig tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijten, ondanks het gebruik van symptomatische medicatie. SQ-HDM subcutane immunotherapie (SCIT) (Alutard®) is geregistreerd voor de behandeling van IgE-gemedieerde allergie voor huisstofmijten bij de overgang van rhinitis- naar astma symptomen, indien grotendeels veroorzaakt door aantoonbaar specifiek IgE tegen huisstofmijt en er langere tijd een dagelijkse behoefte bestaat aan geneesmiddelen.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg [1-2]*

12 SQ-HDM (Acarizax®) wordt toegediend middels een sublinguale smelttablet. De vergelijkende behandeling van immunotherapie met Alutard® wordt via subcutane injecties toegediend.

Conclusie: er is geen sprake van gelijke toedieningsweg.

### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie [1-2]*

12 SQ-HDM-SLIT (Acarizax®) is geregistreerd voor patiënten van 12 tot 65 jaar. SQ-HDM SCIT (Alutard® en Depothal®) is geregistreerd voor patiënten van 5 tot 60 jaar.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn grotendeels bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen [1-2]*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) ten opzichte van SQ-HDM SCIT (Alutard®). Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

#### *Gunstige effecten*

De verschillende studies over en SQ-HDM SLIT (Acarizax®) en SQ-HDM SCIT (Alutard®) zijn moeilijk met elkaar te vergelijken maar beiden zijn significant effectiever ten opzichte van placebo in het verbeteren van rhinitis symptomen bij aanhoudend matig tot ernstige rhinitis door huisstofmijten.

De 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) behandeling laat een significant positief effect zien op de total combined rhinitis score (TCRS) en de secundaire uitkomstmaten rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ), rhinitis daily symptom score, rhinitis daily medication score en combined rhinoconjunctivitis scores. Een ad-hoc analyse laat zien dat de kans op een rhinitis-uitbraak met de helft verminderd werd in de 12 SQ-HDM SLIT groep. Er zijn geen verschillen in effectiviteit gevonden tussen volwassenen en adolescenten. Een significant verschil werd gevonden versus baseline op een symptoomscore voor neusklachten na de behandeling met SQ-HDM SCIT (Alutard®). Een behandeling met SQ-HDM SCIT van 3 jaar lijkt effectief te zijn om rhinitis symptomen te verminderen.

Beide SQ-HDM SLIT (Acarizax®) en SQ-HDM SCIT (Alutard®) lijken een gunstig effect te hebben bij matig tot ernstige rhinitis bij volwassenen. SQ-HDM SLIT (Acarizax®) heeft daarbij ook een bewezen gunstig effect op de ernst van matig tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijten bij adolescenten.

Dus de gunstige effecten van 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) komen overeen met die van SQ-HDM SCIT (Alutard®).

#### *Ongunstige effecten*

De meeste ongunstige effecten van zowel sublinguale als subcutane immuuntherapie betreffen milde lokale allergische reacties. De meest voorkomende bijwerkingen voor SQ-HDM SLIT (Acarizax®) zijn nasofaryngitis, jeukende oren, irritatie van de keel, gezwollen lippen, oedeem in de mond en pruritus van de mond. De meest voorkomende bijwerkingen voor SQ-HDM SCIT (Alutard®) zijn hoofdpijn en zwelling van de injectieplaats. Op basis van de beschreven studies kan geconcludeerd worden dat de bijwerkingenprofielen van de SQ-HDM SLIT (Acarizax®) behandeling en SQ-HDM SCIT (Alutard®) mild van aard zijn en in grote lijnen overeenkomen.

Dus de ongunstige effecten van 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) komen overeen met die van SQ-HDM SCIT (Alutard®).

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) en SQ-HDM SCIT (Alutard®).

**2.2**

**Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) is niet onderling vervangbaar met SQ-HDM SCIT (Alutard®), welke is opgenomen op bijlage 1B, vanwege een verschil in toedieningsweg.

**2.3**

**Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Op grond van bovenstaande kan 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.





### 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

#### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Conclusie: Het Zorginstituut komt na weging van gunstige en ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid, en gebruiksgemak tot de conclusie dat SQ-HDM SLIT (Acarizax®) een gelijke therapeutische waarde kent in vergelijking met SQ-HDM SCIT (Alutard®) bij de behandeling van aanhoudend matig tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt bij volwassenen en adolescenten (12-65), ondanks het gebruik van symptomatische medicatie.

Voor onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®).

#### 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Conclusie: Het Zorginstituut heeft een FE-vrijstelling toegekend aan de aanvrager.

#### 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Conclusie: De prijs van het sublinguale middel Acarizax® is gelijk aan de prijs van de subcutane geneesmiddelen die op dit moment bij deze patiënten worden ingezet (o.a. Alutard SQ®). Zelfs wanneer Acarizax® de volledige (huidige) markt zou overnemen, leidt dit niet tot meerkosten. Alleen de patiënten die nu niet met subcutane immunotherapie behandeld worden, maar straks vanwege het gebruiksgemak wel met Acarizax® behandeld willen worden, zouden kunnen zorgen voor meerkosten.

Rekening houdend met een gelijke therapeutische waarde van Acarizax® ten opzichte van de reeds in het GVS opgenomen middelen Depothal® en Alutard SQ®, een gelijke prijs van Acarizax® en Alutard SQ® en een marktpenetratie van 100%, zal opname op lijst 1B van het GVS van Acarizax® gepaard gaan met geschatte totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €0,2 en €0,9 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na opname in het GVS. Deze spreiding reflecteert de onzekerheid in het aantal patiënten dat nu geen subcutane immunotherapie gebruikt, maar vanwege het gebruiksgemak wel Acarizax® zal gaan gebruiken.

Waarschijnlijk zullen er ook besparingen optreden omdat de toediening van Acarizax®, in tegenstelling tot Alutard SQ®, zonder medische supervisie plaats kan vinden. Deze besparing kan mogelijk oplopen tot ongeveer €0,7 miljoen per jaar. Dit is echter een zeer grove schatting, uitgevoerd door de aanvrager, waardoor de mogelijke besparingen op dit moment nog erg onzeker zijn.

Tot slot bestaat er onzekerheid over de mogelijke verdere daling van het aantal gebruikers van huisstofmijtallergenen. De budget impact zou daarom in de toekomst lager kunnen uitvallen.

### **3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Bij de behandeling van volwassen en adolescenten patiënten met aanhoudend matig tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijten, ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, heeft SQ-HDM SLIT (Acarizax®) een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van SQ-HDM SCIT (Alutard®).

De prijs van het sublinguale middel Acarizax® is gelijk aan de prijs van de subcutane geneesmiddelen die op dit moment bij deze patiënten worden ingezet (o.a. Alutard SQ®). Opname van SQ-HDM SLIT (Acarizax®) op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met geschatte totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €0,2 en €0,9 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na opname in het GVS, en besparingen op het zorgbudget van ongeveer €0,7 miljoen per jaar.

## 4 Conclusie plaatsing in GVS

12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) is niet onderling vervangbaar met SQ-HDM SCIT (Alutard®) vanwege een verschil in toedieningsweg. Om die reden komt 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. Bij de behandeling van matig tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt, ondanks gebruik van symptomatische medicatie, heeft 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van SQ-HDM SCIT (Alutard®). Opname op lijst 1B van het GVS zal gepaard gaan met geschatte totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €0,2 en €0,9 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na opname in het GVS, en besparingen op het zorgbudget van ongeveer €0,7 miljoen per jaar.



## 5 Literatuur

- 1 EMA. SmPC Acarizax 12 SQ-HDM, lyofilisaat voor oraal gebruik (Acarizax®). 23-04-2017. Nederlandse versie nog niet online. URL naar Engelse versie: [https://mri.cts-mrp.eu/download/DE\\_H\\_1947\\_001\\_FinalSPC.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/download/DE_H_1947_001_FinalSPC.pdf)
- 2 EMA. SmPC Alutard SQ-huisstofmijten (Alutard®), suspensie voor injectie 100-100,000 SQ/E/ml, januari 2014. URL: [db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h16469.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h16469.pdf)
- 3 Exmedica website. IB-tekst Depothal® huisstofmijten, suspensie voor injectie URL: <https://www.exmedica.nl/ib-tekst/depotal/h16448>
- 4 Zorginstituut Nederland. CFH-rapport 08/21 Allergenen, vastgesteld in de CFH-vergadering van 22-09-2008, URL: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/rapport/2008/09/22/allergenen-bij-door-immunoglobuline-e-gemedieerde-allergieen/Allergenen+bij+door+immunoglobuline+E+gemedieerde+allergie%C3%ABn.pdf>



Farmacotherapeutisch rapport over de 12 SQ-HDM SLIT-tablet (Acarizax®) bij de behandeling van aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt.

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 26 juni 2017  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016103071
Volgnummer	2017015682
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	M.J. Moen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket





## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 11

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13**

- 2.1 Zoekstrategie 13
- 2.2 Databases & websites 13
- 2.3 Selectiecriteria 13

#### **3 Resultaten 15**

- 3.1 Resultaten literatuursearch 15
- 3.2 Gunstige effecten 15
- 3.3 Ongunstige effecten 27
- 3.4 Ervaring 31
- 3.5 Toepasbaarheid 31
- 3.6 Gebruiksgemak 32
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 33

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 34**

- 4.1 Oud advies 34
- 4.2 Nieuw advies 34

#### **5 Literatuur 35**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 41**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 44**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 44**



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van gestandaardiseerd allergeenextract van huisstofmijten bij de behandeling van volwassenen en adolescenten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt. De behandeling met gestandaardiseerd allergeenextract van huisstofmijten, toegediend via sublinguale tablet (Acarizax®), is daarbij vergeleken met subcutaan toegediende allergeenextracten van huisstofmijt (Alutard®) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij volwassenen en adolescenten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, de behandeling met sublinguaal gestandaardiseerd allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®) een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de behandeling met subcutaan toegediende allergeenextracten van huisstofmijt (Alutard®).

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van gestandaardiseerd allergeenextract van huisstofmijten.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 juni 2017 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*



## 1 Inleiding

### 1.1 Achtergrond

#### 1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Allergische rhinitis wordt over het algemeen beschouwd als het resultaat van een IgE-geïnduceerde ontsteking van het neusslijmvlies. In het geval van huisstofmijtallergie wordt de allergische reactie veroorzaakt door de blootstelling aan allergeen dat aanwezig is in de feces van huisstofmijten [1]. De belangrijkste huisstofmijtsoorten die geassocieerd zijn met allergieën zijn de *Dermatophagoides pteronyssinus*, de *Dermatophagoides farinae*, de *Euroglyphus maynei*, de *Lepidoglyphus destructor* en de *Blomia tropicalis* [2, 3-8]. De *Dermatophagoides* en de *Euroglyphus* zijn de typen huisstofmijten die zich voeden met humane huidschilfers en komen voornamelijk voor in matrassen, dekbedden, kussens, vloerkleden, beklede meubels en pluche speelgoed [9-15]. De huisstofmijt gedijt het beste in temperaturen boven 20°C en bij hoge luchtvochtigheid (ten minste 50%) [16]. Bij patiënten met allergische rhinitis veroorzaakt het contact met huisstofmijtallergenen een blijvende overproductie van IgE antilichaam, dat op gang wordt gebracht door complexe interacties tussen B-cellen, T-cellen, mast cellen en basofiele granulocyten. Deze immuuncellen produceren allerlei signaalstoffen zoals interleukine (IL)-4, IL-13 en IL-18 [17]. Uiteindelijk wordt er huisstofmijtallergeen-specifiek IgE geproduceerd en gepresenteerd op de celmembranen van immuuncellen in de mucosa van de luchtwegen. Indien er dan blootstelling aan het huisstofmijtallergeen optreedt, raken de immuuncellen direct geactiveerd en komen er stoffen vrij zoals histamine en leukotriene, die de allergische respons veroorzaken [18].

#### 1.1.2 *Symptomen*

Rhinitis is gedefinieerd als een ontsteking van het slijmvlies aan de binnenkant van de neus. De belangrijkste symptomen bij allergische rhinitis zijn slijmvorming (rinorroe), niezen, nasale blokkade en/of een jeukende neus. Deze symptomen komen tenminste een uur per dag voor, voor 2 of meer opeenvolgende dagen achter elkaar [19]. Ook oogklachten zoals jeuk en roodheid komen vaak voor (conjunctivitis) [20]. Andere comorbiditeiten die voorkomen in combinatie met allergische rhinitis zijn huidklachten (zelden) en problemen in de lagere luchtwegen; van de patiënten met allergische rhinitis heeft 10 tot 40% last van astma en andersom lijdt meer dan 80% van de totale populatie astmapatiënten ook aan allergische rhinitis [1]. Bij beide aandoeningen spelen dezelfde pathofysiologische mechanismen een rol. De symptomen van allergische rhinitis hebben vaak een negatieve impact op het sociale leven, de slaapkwaliteit en op de prestaties op school/werk. Allergische rhinitis kan seizoensgebonden zijn, zoals bij pollenallergie, of gedurende het hele jaar voor overlast zorgen (perenniale allergie) zoals bij huisstofmijtallergie meestal het geval is [1,20].

#### 1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

In een studie naar allergische rhinitis in de totale populatie van Europa was de prevalentie gemiddeld genomen 25% [21,22]. In een ander onderzoek [23] naar de prevalentie van onder andere allergische condities, uitgevoerd tussen 1991 en 1993 in Zwitserland, kwam naar voren dat 32,3% van de 9651 participerende volwassenen een reactie (positieve Phadiatop® en/of huidpriktest) had tegen veelvoorkomende allergenen. Het grootste deel van de positieve huidpriktesten was voor graspollen (12,7%), gevolgd door huisstofmijt (8,9%), berkenpollen (7,9%), kattenallergeen (3,8%) en hondenallergeen (2,8%). De totale prevalentie van allergische rhinitis in deze studie was 13,5% [20,23,24]. Een groei in de prevalentie

van allergische rhinitis werd geobserveerd in de laatste 40 jaar van het afgelopen millennium, maar het is niet duidelijk of deze trend zich in het laatste decennium heeft voortgezet [20,25]. Volgens de NHG standaard (allergische en niet-allergische rhinitis) [25] komt allergische rhinitis vooral voor tussen de 5 en 45 jaar, met een piek tussen de 15 en 24 jaar. De Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk heeft een incidentie gemeten van allergische en niet-allergische rhinitis (bijvoorbeeld ten gevolge van neuspoliepen) samen van 8 per 1000 mannen en 9 per 1000 vrouwen per jaar [26]. Geschat wordt dat er wereldwijd zo'n 500 miljoen mensen lijden aan allergische rhinitis [20].

#### 1.1.4

##### *Ernst*

Allergische rhinitis omvat meer dan de algemeen bekende symptomen niezen, rinorroe en een verstopte neus. Het heeft een serieus effect op het functioneren van de patiënt en diens welbevinden. Een allergische reactie kan significante vermoeidheid en stemmingswisselingen opleveren, een vermindering van het cognitief functioneren en depressie en angstklachten. Vermindering op de kwaliteit van leven en vermindering van functioneren op school/op het werk komen vaak voor, vooral bij patiënten met matig tot ernstige klachten [1,20].

#### 1.1.5

##### *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

De internationale ARIA richtlijn [1,20] noemt als de drie belangrijkste symptomen bij allergische rhinitis slijmvorming (rinorroe), niezen, nasale blokkade en/of een jeukende neus. Deze symptomen moeten dan tenminste een uur per dag voorkomen, voor 2 of meer opeenvolgende dagen achter elkaar.

Chronische klachten, zoals snurken, slaapproblemen en reukverlies, kunnen ook een aanwijzing zijn voor allergische rhinitis. Post nasal drip of chronisch hoesten kunnen voorkomen, voornamelijk als ook sinusitis aanwezig is [1,27]. De richtlijn van de NVALT stelt dat bovengenoemde klachten in combinatie met een bijpassende positieve diagnostische test (specifiek IgE en/of CAP test), voldoende onderbouwing zijn voor de diagnose allergische rhinitis [27-29].

Allergische rhinitis kan volgens de ARIA [1,20] worden ingedeeld op frequentie van klachten (intermitterend of persisterend) en op ernst van de klachten (mild of matig/ernstig), zie tabel 1. Deze classificering is ook door de NVALT overgenomen [27].

Intermitterend	< 4 dagen per week of < 4 weken per jaar
Persisterend	> 4 dagen per week of > 4 weken per jaar
Mild	Geen van de volgende symptomen aanwezig: - Slaaponderbreking - Beperking van dagelijkse activiteiten - Invloed van werk of school - Andere zeer storende symptomen
Matig tot ernstig	Eén van de volgende symptomen aanwezig: - Slaaponderbreking - Beperking van dagelijkse activiteiten - Invloed op werk of school - Andere zeer storende symptomen

Tabel 1. Classificatie van allergische rhinitis volgens de ARIA [1,20] en NVALT [27].

### Allergeenvermijdende maatregelen

Het vermijden van allergenen waarvoor de patiënt is gesensibiliseerd, wordt beschouwd als een integraal en effectief onderdeel van rhinitis (en astma-) management, en wordt in de huidige richtlijnen dan ook aanbevolen. [1,27,30] Ook moet de patiënt zo mogelijk streven naar een rookvrije woonomgeving [31]. Bij huisstofmijtallergie kan de patiënten proberen de hoeveelheden huisstofmijtallergenen in diens leefomgeving te reduceren, bijvoorbeeld door: [25,31]

- Een goede vochtbestrijding in huis door regelmatige ventilatie van de woning;
- Beddengoed (inclusief dekbed en kussen) minstens eenmaal per twee weken wassen gedurende minimaal één uur bij 60°C;
- Een glad slaapkamervloeroppervlak (gemakkelijk te reinigen);
- Aangepast schoonmaken (regelmatig vochtig afnemen en stofzuigen in afwezigheid van de patiënt);
- Allergeenwerende matrashoezen kan men overwegen als de patiënt ondanks de gangbare huisstofmijtwerende maatregelen en het gebruik van medicatie ernstige klachten houdt, of als er naast de allergische rhinitis ook sprake is van astma.

Allergeenvermijdende maatregelen komen echter niet in de plaats van medicamenteuze behandeling maar worden gezien als extra advies naast gebruik van geneesmiddelen [27].

#### Medicamenteuze ondersteuning

De eerstekeuzebehandeling bij matige tot ernstige allergische rhinitis is volgens de NVALT het gebruik van glucocorticosteroïden. Dit zijn effectieve onderdrukkers van het allergische en eosinofiele ontstekingsproces in de neus. De moderne nasale corticosteroïden (beclometason, budesonide, flunisolide, fluticason, mometason, triamcinolon) kunnen lokaal hoog worden gedoseerd en zijn de meest potente geneesmiddelen tegen allergische en niet-allergische rhinitis. [27, 32-36] Intranasale corticosteroïden zijn dan ook de eerstekeuzebehandeling voor patiënten met matige tot ernstige allergische rhinitis. [27, 37-41] Ze zijn effectiever dan antihistaminica [32-35] en cromoglicaten, met name wat betreft nasale obstructie. Bij lichte of intermitterende rhinitissymptomen kan worden volstaan met een antihistaminicum.

Bij allergische rhinitis met intermitterende klachten is controle niet noodzakelijk. De patiënt kan met de medicatie stoppen als de klachten zijn verdwenen. Bij allergische rhinitis met persisterende klachten vindt na vier weken controle plaats indien de klachten niet verminderd zijn. Bij onvoldoende effect van de medicatie kan bij een allergische rhinitis het voorgeschreven geneesmiddel worden gecombineerd met een middel uit een andere groep. Het is ook mogelijk eerst een andere vertegenwoordiger uit dezelfde geneesmiddelgroep te proberen of bij een antihistaminicum een andere toedieningsvorm. Dit geldt ook bij het optreden van bijwerkingen. Behandeling van rhinitisklachten met oraal of intramusculair toegediende corticosteroïden wordt niet aangeraden [25] Na twee maanden behandeling kan de patiënt proberen het gebruik van de medicatie te verminderen. Als de klachten daardoor toenemen, wordt de medicatie weer voor twee maanden verlengd in de laagst effectieve dosis. Orale of lokale antihistaminica, lokale corticosteroïden en cromoglicinezuur kunnen zonder veel bijwerkingen gedurende langere tijd worden gebruikt [25].

#### Immunotherapie

Volgens de richtlijnen kan immunotherapie worden overwogen bij patiënten die matige tot ernstige symptomen houden ondanks allergeenvermijding en medicamenteuze ondersteuning. Essentieel hierbij is dat het gaat om een aangetoonde IgE-gemedieerde allergie en dat er een relatie bestaat tussen inhalatie



van het allergeen en de klachten. Er kunnen relatieve of absolute contra-indicaties voor immunotherapie bestaan. Patiënten met ernstig astma komen niet in aanmerking voor deze behandeling [1,27,42,43].

De drie soorten immunotherapie tegen huisstofmijt die op dit moment geregistreerd zijn, zijn subcutane en sublinguale toegediende gestandaardiseerde huisstofmijtextracten. Dit farmacotherapeutisch rapport richt zich op de beoordeling van de sublinguale immunotherapie (SLIT) tablet 'Acarizax®', met 'standard quality (SQ)' extract van huisstofmijt (HDM) (vanaf nu wordt gerefereerd aan 'SQ-HDM SLIT'). Deze behandeling is geregistreerd is voor volwassenen en adolescenten (12-65 jaar) met matig tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt, ondanks het gebruik van symptoom bestrijdende medicatie. De vergelijkende behandeling van de SQ-HDM SLIT is de subcutaan toegediende immunotherapie (SCIT) met Alutard SQ® huisstofmijten (vanaf nu SQ-HDM SCIT) of Depothal® huisstofmijten. Tussen de twee behandelingen met SQ-HDM SCIT (Alutard® en Depothal®) bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen en worden als onderling vervangbaar beschouwd [62]. In dit rapport wordt alleen gerefereerd aan Alutard SQ® als vergelijkende behandeling omdat het merendeel van de patiënten (93%) die SQ-HDM SCIT ondergaan wordt behandeld met dit product. Depothal® huisstofmijten wordt slechts in 7% van de gevallen gebruikt en is dus in dit rapport verder buiten beschouwing gelaten.

- 1.1.6 *Gestandaardiseerd allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®) [44]*  
Acarizax® behandeling is een sublinguaal toegediende immunotherapie (SLIT). De allergeenextracten worden toegediend middels een smelttablet (lyofilisaat) onder de tong. Het klinisch effect treedt naar verwachting 8-14 weken na aanvang van de behandeling op. Internationale behandelrichtlijnen geven aan dat met allergie immunotherapie een gunstig effect op het natuurlijke beloop van de aandoening kan worden bereikt na een behandelperiode van 3 jaar. Indien er geen verbetering wordt waargenomen in het eerste jaar van de behandeling met 12 SQ-HDM SLIT, is er geen indicatie om de behandeling voort te zetten.
- 1.1.6.1 *Geregistreerde indicatie [44]*  
12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) is geïndiceerd voor volwassen en adolescenten patiënten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt.
- 1.1.6.2 *Dosering [44]*  
Elk smelttablet bevat 12 SQ-HDM; de dosiseenheid voor Acarizax®. SQ is een methode voor standaardisatie ten aanzien van biologische sterkte, hoeveelheid van belangrijkste allergeen en complexiteit van het allergeenextract. HDM is een Engelse afkorting voor huisstofmijt. SLIT-tablet staat voor sublinguale immunotherapie tablet (vanaf hier wordt gerefereerd aan SQ-HDM SLIT).
- 1.1.6.3 *Werkingsmechanisme [44]*  
De 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) behandeling is een immunotherapie tegen allergie. Dit houdt in dat er herhaaldelijk allergenen worden toegediend aan allergische personen met het doel de immunologische reactie op het allergeen te veranderen. Het farmacodynamische effect van immunotherapie richt zich op het immuunsysteem, maar het volledige en precieze werkingsmechanisme ten aanzien van het klinische effect is nog niet geheel duidelijk. Van behandeling met SQ-HDM SLIT is aangetoond dat het een toename van huisstofmijt-specifiek IgG4 opwekt. Daarnaast wordt een systemische antistofrespons opgewekt die competitief is met

IgE voor het binden van huisstofmijtallergenen. Dit effect wordt al waargenomen na een behandeling van 4 weken.

#### 1.1.6.4 *Bijzonderheden*

Acarizax® is geregistreerd via de Mutual Recognition Procedure met Duitsland als reference member state. Acarizax® heet in Duitsland Amitend®. De indicatie in de meest recente PAR van Amitend® (28-04-2017) komt overeen met de indicatie voor Acarizax®.

## 1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

### 1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van 12 SQ-HDM SLIT tablet (Acarizax®) bij aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt vergeleken met subcutane immuuntherapie met allergeenextracten van huisstofmijt (SQ-HDM SCIT/ Alutard®)?

### 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Volwassen en adolescenten patiënten tussen de 12 en 65 jaar met aanhoudend matige tot ernstige rhinitis ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, waarbij dit gediagnosticeerd is op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt.

### 1.2.3 *Interventie*

Dagelijks één lyofilisaat voor oraal gebruik (12 SQ-HDM; Acarizax®). Het klinisch effect treedt naar verwachting 8-14 weken na aanvang van de behandeling op.

### 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

De vergelijkende behandeling is subcutane immuuntherapie (SCIT) met 'Alutard SQ® huisstofmijten' (vanaf nu SQ-HDM SCIT).

### 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten [45]*

De **primaire uitkomstmaat** zou volgens de CHMP-richtlijn (Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases) een combinatie moeten zijn tussen de ernst van de symptomen en het gebruik van symptoombestrijdende medicatie, omdat deze twee factoren invloed op elkaar hebben. Er bestaan tot op heden geen gevalideerde symptoom- en medicatie score. Het meten van de symptomen is volgens de CHMP op de volgende 4-traps schaal algemeen geaccepteerd:

0 = geen symptomen

1= milde symptomen (duidelijk aanwezig, maar minimale last)

2= middelmatige symptomen (duidelijke aanwezigheid die vervelend maar tolereerbaar is)

3= ernstige symptomen (moeilijk te tolereren, stoort dagelijkse activiteiten en/of nachtrust)

Symptomen waar bij voorkeur naar gevraagd moet worden zijn nasale jeuk, niezen, rinnoroe, nasale obstructie, en klachten van de ogen zoals jeuk, korreligheid, roodheid en tranen.

Symptoombestrijdende middelen verschillen vaak in mate en duur van werking en hebben verschillende effecten op orgaansystemen. Het scoren van medicatie moet volgens de CHMP daarom klinisch onderbouwd zijn en gerelateerd zijn aan hun gemiddeld genomen vermindering van symptomen, aan hun kracht en duur van werking, en moet gerelateerd zijn aan het soort symptomen dat het bestrijdt.

Een verschillende aanpak is mogelijk bij het combineren van de symptoom- en medicatie score, zolang deze methode vooraf bepaald en klinisch onderbouwd is.

Mogelijke **secundaire uitkomstmaten** zijn volgens de CHMP de totale symptoom score, totale medicatie score, individuele symptoom scores, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL), symptoomernst op een visuele analoge schaal (VAS), symptoomvrije dagen en door arts en patiënt gescoorde klinische globale vooruitgang. Klinische symptomen zijn altijd belangrijker dan de uitkomsten van provocatietests en paraklinische parameters (zoals een verandering in allergeen-specifieke IgE en IgG levels etc.). Alle uitkomstmaten moeten meerdere malen worden geëvalueerd en ten minste aan het eind van de follow-up studies.

#### 1.2.6 *Relevante follow-up duur [45]*

Het doel van specifieke immunotherapie is het bereiken van een persisterend voordelig effect door het aanpassen van de immunologische respons, welke alleen kan worden aangetoond in langdurige studies. Echter, significante resultaten op de effectiviteit van een specifieke immuuntherapie tegen allergische rhinitis kunnen worden behaald na de evaluatie van een enkel pollenseizoen of na een of twee controle periodes in het geval van perenniale allergieën. Afhankelijk van studieduur zijn de volgende claims wat betreft effectiviteit mogelijk:

1. Behandeling van allergische symptomen: kortdurende trials om de effectiviteit aan te tonen na een paar maanden van behandeling.
2. Aanhoudend klinisch effect: blijvende significante en klinisch relevante aangetoonde effectiviteit na twee tot drie jaar van behandeling.
3. Langdurige effectiviteit en een aangepaste immuunrespons: blijvende significante en klinisch relevante aangetoonde effectiviteit in de jaren na de behandeling.
4. Genezen van allergie: Blijvende afwezigheid van alle allergische symptomen in de jaren na de behandeling.

#### 1.2.7 *Vereiste methodologische studiekenmerken*

Voor de beoordeling van SQ-HDM SLIT behandeling zijn RCT's nodig.

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

Acarizax®:

desensitisation, immunologic [MeSH] AND allergic rhinitis OR allergic rhinoconjunctivitis AND sublingual AND house dust mite OR HDM

Vergelijkende behandeling:

Desensitisation, immunologic [MeSH] AND allergic rhinitis OR allergic rhinoconjunctivitis AND SIT OR SCIT OR Alutard AND house dust mite OR HDM

Filters: 18-65 jaar (artikelen inclusief adolescenten zijn later toegevoegd ivm indicatie verbreding voor adolescenten)

Taal: Engels

Type onderzoek: Clinical trial

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van januari 2005 tot mei 2017.

De websites van de nationale en internationale organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor volwassenen en adolescenten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt.

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Vergelijkende klinische onderzoeken naar de effectiviteit van 12 SQ-HDM SLIT-tablet (Acarizax®). Prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken zullen indien nodig en mogelijk ter ondersteuning van het bewijs dienen.

Exclusiecriteria:

- Case reports
- (Conference) abstracts



## 3 Resultaten

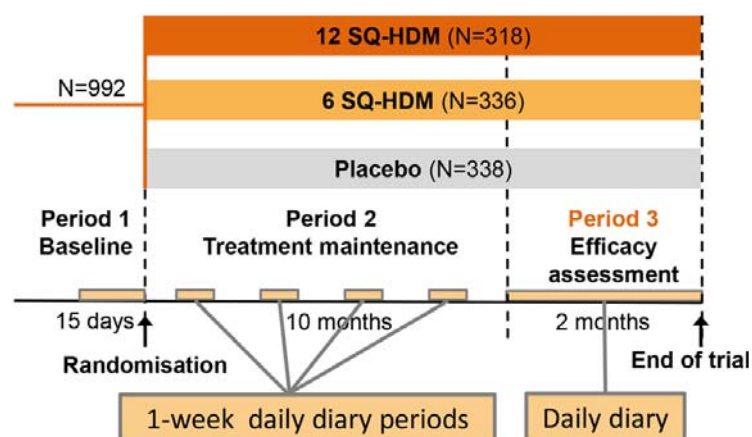
### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 5 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

De **MT-06 studie [Demoly et al: 46]** was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multinationale fase III trial, voor het testen van de effectiviteit van de SQ-HDM SLIT-tablet (Acarizax®) bij matige tot ernstige allergische rhinitis (met of zonder astma en/of conjunctivitis) ondanks het gebruik van symptoom bestrijdende geneesmiddelen. In totaal werden 992 patiënten geïncludeerd en 1:1:1 gerandomiseerd voor het ontvangen van circa 12 maanden eenmaal dagelijkse behandeling met SQ-HDM SLIT (dosis 6 of 12 SQ) of placebo. Gebruik van geneesmiddelen tegen allergische rhinitis en/of conjunctivitis, verstrekt door ALK, was toegestaan. Voorafgaand aan de start van de trial werden tijdens een baseline periode van 15 dagen, dagelijks de symptoom- en medicatie scores en kwaliteit van leven gemeten door middel van een elektronisch dagboek. Vervolgens werden deze waarden gedurende 1 week dagelijks gemeten na week 4, 14, 24 en 34 van de behandeling. Tenslotte werden de symptoom- en medicatie scores dagelijks gemeten gedurende de laatste 8 weken van de behandeling (efficacy assessment). De immunologische parameters werden gemeten aan het begin en eind van de studie. De bijwerkingen werden gedurende de hele studie bijgehouden. Vanwege de geregistreerde dosis van 12 SQ-HDM, is in dit rapport gefocust op de resultaten van deze behandelarm. Zie bijlage 1 voor een omschrijving van de studie(populatie) en uitkomstmaten, en zie figuur 1 voor een overzicht van de studieopzet.

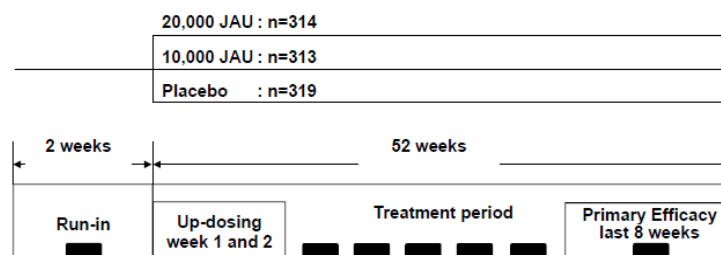


Figuur 1: Overzicht van het trial design **Demoley et al [46]** (Acarizax®). Patiënten werden voor ongeveer 12 maanden behandeld. Een elektronisch dagboek werd dagelijks ingevuld voor gedurende 1 week na elk controlebezoek en gedurende de laatste 8 weken van behandeling (periode 3). SQ-HDM: standard quality-house dust mite extract.

## Additionele studies, inclusief adolescenten

De trial van **Nolte et al. [48]** was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder 1482 Noord-Amerikaanse volwassenen en adolescenten ( $\geq 12$  jaar) met matig tot ernstige huisstofmijt-geïnduceerde allergische rhinitis met of zonder astma en/of conjunctivitis. De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd voor het ontvangen van de 12 SQ-HDM SLIT-tablet of placebo, gedurende ongeveer een jaar. Tijdens een run-in fase van 6 weken was het niet toegestaan om symptoom bestrijdende medicatie te gebruiken, daarna werd gebruik toegestaan in geval van hevige klachten. Een elektronisch dagboek werd gebruikt voor het meten van de symptomen en het gebruik van symptoombestrijdende medicatie tijdens de run-in periode en gedurende de laatste 8 weken van de behandeling (efficacy assessment periode). Voor het meten van huisstofmijt specifieke IgE en IgG4 levels werd serum afgenomen tijdens de run-in periode en na week 4 en 20 van de behandeling, en na de laatste week van de behandeling. De bijwerkingen werden gedurende de hele studie bijgehouden. Overige secundaire uitkomstmaten (zie bijlage 1) werden gemeten gedurende de laatste 8 weken van behandeling.

De trial van **Okubo et al. [47]** was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder 946 Japanse volwassenen en adolescenten (12-64 jaar) met matig tot ernstige huisstofmijt-geïnduceerde allergische rhinitis zonder astma. De patiënten werden random toegewezen tot dagelijkse behandeling met de SQ-HDM SLIT tablet (Acarizax® 10,000-JAU= 6 SQ-HDM of 20,000-JAU= 12 SQ-HDM) of met placebo (1:1:1), gedurende ongeveer een jaar. Vanwege de geregistreerde dosis van 12 SQ-HDM, is in dit rapport gefocust op de resultaten van deze behandelarm. Deze dosis werd bereikt na 1 of 2 weken te zijn behandeld met een opstapdosis (2 SQ-HDM en 6 SQ-HDM) omdat er nog weinig ervaring was met allergie immuuntherapie onder Japanse patiënten. Voor de behandeling van ondragelijke symptomen van allergische rhinitis of conjunctivitis werd anti-allergie farmacotherapie verstrekt, maar preventief gebruik daarvan was niet toegestaan. Een elektronisch dagboek systeem werd gebruikt voor het verzamelen van de symptoom- en medicatie scores gedurende de run-in periode (14 dagen), 5 keer gedurende 2 weken tijdens de behandelperiode (week 4, 12, 20, 28, 36) en gedurende de laatste 8 weken van de behandeling. De Japanse Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (JRQLQ) werd gemeten aan het begin van de studie en in week 4, 28, 44 en 52 tijdens klinische controles. De bijwerkingen werden gedurende de hele studie bijgehouden. Zie bijlage 1 voor een omschrijving van de studie(populatie) en uitkomstmaten, en zie figuur 3 voor een overzicht van de studieopzet.



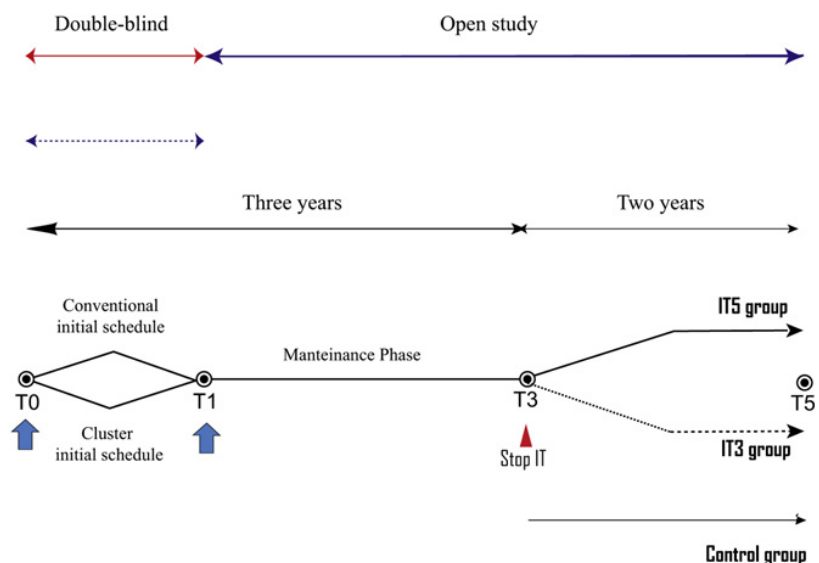
Figuur 3. Trial design **Okubo et al [47]** (Acarizax®). Patiënten kregen een 2-staps verhoging van de uiteindelijke dosis aan het begin van de behandelperiode. Het elektronisch dagboek verzamelde 14 dagen met data gedurende de run-in periode, 5 keer 14 dagen tijdens de behandelperiode en gedurende de laatste 8 weken van de behandelperiode. De zwart blokjes representeren de elektronisch dagboek periodes. JAU: Japanse allergie units, 20,000 JAU staat gelijk aan 12 SQ-HDM.

Voor de vergelijkende behandeling met **SQ-HDM SCIT (Alutard®)**, zijn twee relevante studies geïncludeerd in dit dossier. Zie bijlage 1 voor de omschrijvingen van de studie(populaties) en uitkomstmaten.

De studie [Varney et al, 2003: 49] betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III trial met 36 volwassen patiënten met matig tot ernstige huisstofmijt-geïnduceerde allergische rhinitis, met of zonder astma, ondanks het gebruik van antiallergische medicatie. Deze studie wordt in dit rapport beschouwd als de belangrijkste SQ-HDM SCIT (Alutard®) studie omdat de uitkomstmaten het meest overeenkomen met de te beoordelen nieuwe behandeling. De patiënten ontvingen twee keer per week een oplopende dosis SQ-HDM SCIT (Alutard®) gedurende 8 tot 10 weken totdat de dosis van 100,000 SQ-Units werd bereikt. Daarna ontvingen de patiënten maandelijks een onderhoudsdosis gedurende een jaar.

Tenslotte is een fase IV studie uitgevoerd om de langdurige werking van SQ-HDM SCIT (Alutard®) te testen [Tabar et al 2005, 2010: 50,51]. Dit was een 5-jarige, prospectieve studie met 239 patiënten van 5 tot 45 jaar met matig tot ernstige allergische rhinitis en/of astma, ondanks het gebruik van medicatie. De leeftijd van deze patiëntenpopulatie komt dus niet volledig overeen met de te beoordelen indicatie (12 tot 65 jarigen). Echter dit is de enige studie die grootschaliger onderzoek beschrijft naar de effectiviteit van SQ-HDM SCIT (Alutard®) en waarin ook de uitkomstmaten beter te vergelijken zijn met de SQ-HDM SLIT (Acarizax®) studies dan bijvoorbeeld de uitkomstmaten in de (om deze reden geëxcludeerde) Pichler et al. studie (zie laatste alinea).

Het eerste jaar was dubbelblind (resultaten beschreven in Tabar et al. 2005: ref50), met als doel de effectiviteit van twee verschillende doseringsschema's te testen. Er werd in deze studie geen placebo meegenomen. Na een jaar werd de groep 1:1 gerandomiseerd tot een IT3 groep (2 jaar extra SQ-HDM SCIT) of tot een IT5 groep (4 jaar extra SQ-HDM SCIT). De resultaten van de IT3, IT5 en een controle groep werden gemeten gedurende de laatste 2 jaar van de studie. Zie figuur 2 voor een overzicht van de studieopzet [51].



Figuur 2. Studieopzet **Tabar et al 2010 [51] (Alutard®)**. T0 tot T1: gepubliceerd in Tabar et al. 2005 [50]. De pijltjes indiceren randomisatie en de rode driehoek geeft de stop van de SCIT behandeling van IT3 weer.



## Uitkomstmaten

In dit rapport is gekozen voor de 'total combined rhinitis score' (TCRS) en de 'rhinitis quality of life questionnaire' (RQLQ) als belangrijkste uitkomstmaten. Dit zijn geldige uitkomstmaten volgens de CHMP [45] en zijn de best overlappende uitkomstmaten tussen de geselecteerde studies, ter vergelijking van de uitkomsten. Echter in de oudere studies (Varney et al, Pichler et al) werden deze uitkomstmaten nog niet gebruikt, in dat geval is apart van elkaar gekeken naar rhinitis symptomen en/of medicatie scores.

De TCRS is de som van de allergische rhinitis 'daily symptom score' en de allergische rhinitis 'daily medication score'; het combineert dus de mate van klachten met het farmacotherapeutisch gebruik. De allergische rhinitis daily symptom score bestaat uit 4 categorieën (loopneus, verstopte neus, niezen, jeuk van de neus) waarvoor een score tussen 0 en 3 gegeven kan worden naar mate van de ernst van de klachten. De allergische rhinitis medication score bestaat uit twee categorieën; het gebruik van antihistaminica en nasale steroïden spray. Afname van tenminste 1 punt op de TCRS wordt volgens de PAR beschouwd als klinisch relevant [52]. Een klinisch relevant effect is volgens de World Allergy Organization [53] een relatief verschil met placebo tenminste 20% en volgens de US FDA ten minste 15% met een ondergrens van tenminste 10% in het 95% betrouwbaarheidsinterval [48, 54].

De kwaliteit van leven wordt voor allergische rhinitis patiënten gemeten met de 'rhinitis quality of life questionnaire' (RQLQ), waarin verschillende domeinen apart gescoord worden op mate van ernst; slaapkwaliteit, dagelijkse activiteiten, emoties, oogsymptomen, neussymptomen, andere symptomen en praktische problemen. Samengenomen vormen deze domeinen de 'overall' RQLQ score.

## Resultaten

### *Rhinitis symptomen en/of medicatie score*

Het primaire doel van de effectiviteitsstudie **MT-06 [Demoly et al: 46] met SQ-HDM SLIT (Acarizax®)** was het bereiken van een daling van de 'total combined rhinitis score' (TCRS) gedurende de laatste 8 weken van behandeling. De absolute afname van de TCRS na HDM-SLIT versus placebo in de MT-06 studie was 1.18 ( $P=0,002$ ) voor de 6 SQ-HDM groep en 1,22 ( $P=0,001$ ) voor de 12 SQ-HDM groep [46]. De allergische rhinitis daily symptom score en medication score werden ook afzonderlijk van elkaar gebruikt als secundaire uitkomstmaten, beiden waren significant lager in de 12 SQ-HDM SLIT groep vergeleken met placebo. Tevens werden statistisch significante uitkomsten gemeten op de gerelateerde secundaire uitkomstmaat 'combined rhinoconjunctivitis score'. Zie tabel 2. Een post-hoc analyse werd uitgevoerd op het aantal dagen met veel rhinitis klachten (symptoomscore 6, of 5 waarvan 1 ernstig). Hieruit bleek dat dit aantal dagen was gehalveerd in de 12 SQ-HDM groep, een effect dat volgens de PAR als een klinisch relevant effect voor patiënten beschouwd kan worden [52].

Ook in de trial van **Nolte et al. trial [48] met 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®)** de TCRS gedurende de laatste 8 weken genomen als primaire uitkomstmaat. Er was een significant lagere gemiddelde TCRS in de 12 SQ-HDM groep gemeten vergeleken met de placebo ( $P<0,001$ ), wat neerkomt op een relatieve verbetering van 17% (95% BI, 10%-25%). Ook de afzonderlijke scores gemiddelde rhinitis daily symptom score (16% BI 7-24%) en conjunctivitis symptoom scores (33% BI 19-47%) waren significant verschillend ten opzichte van placebo. De gemiddelde rhinitis daily medication score was niet significant verschillend ten opzichte van de

placebo( $P=0,15$ ), alhoewel een verbetering werd gemeten van 18% onder de actief behandelde patiënten (95% BI -4% tot 41%). Zie tabel 2. Aan het eind van de trial gaf een meerderheid van de patiënten aan dat zij geen symptoombestrijdende medicatie hadden gebruikt; 57% van de patiënten hadden een gemiddelde rhinitis daily medication score van 0. Er werden geen analyses uitgevoerd om eventuele verschillen te meten tussen de volwassenen en adolescenten patiënten.

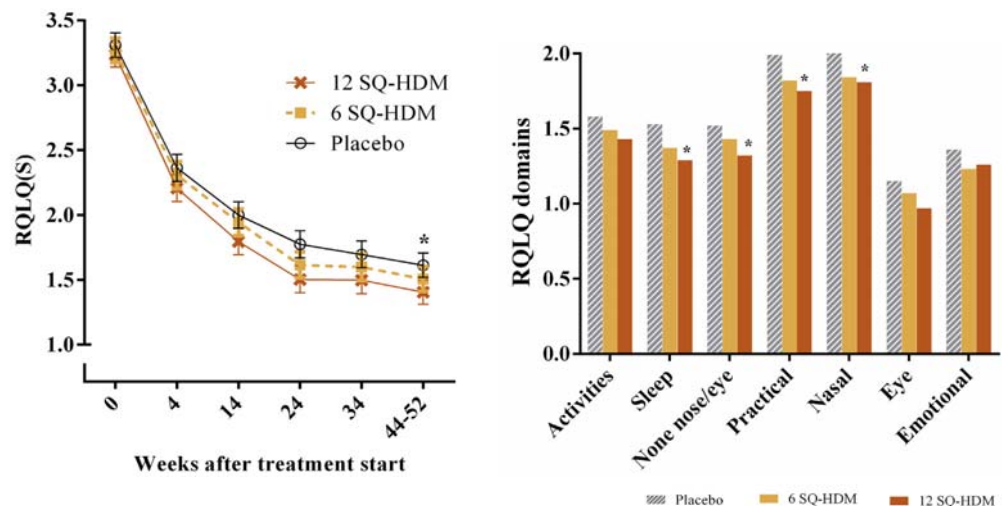
Tenslotte werd ook in de **Okubo et al. [47] met SQ-HDM SLIT (Acarizax®)** als primaire uitkomstmaat de TCRS gemeten gedurende de laatste 8 weken van de behandeling. Volgens de primaire analyse set waren de absolute verschillen in de adjusted means vergeleken met de placebogroep 1,15 ( $P<0,001$ ) in de 10,000-JAU groep (6 SQ-HDM) en 0,99 ( $P<0,001$ ) in de 20,000-JAU groep (12 SQ-HDM). In relatieve verschillen ten opzichte van de placebo komt dat uit op respectievelijk 22% en 19% (95% BI limiet van 13% en 10%). Deze resultaten werden ondersteund door secundaire analyses. De TCRS werd ook post-hoc geanalyseerd op eventuele significante verschillen tussen de volwassenen (18-64) en adolescenten (12-17) groepen. De verschillen ten opzichte van de placebo in adjusted means waren 1,21 voor volwassenen en 1,11 voor adolescenten in de 10,000-JAU groep en 1,04 en 0,96 in de 20,000-JAU groep ( $P<0,05$ ), duidend op een zelfde mate van effectiviteit tussen de volwassenen en adolescenten groep. De allergische rhinitis daily symptom score en medication score werden ook afzonderlijk van elkaar gebruikt als secundaire uitkomstmaten, maar alleen de daily symptom score was significant verschillend van de placebo uitkomsten ( $P<0,001$ ). Daarentegen waren de symptoom- en medicatie scores voor conjunctivitis beide significant verschillend ten opzichte van de placebo, en daarmee de gecombineerde conjunctivitis score ook (relatief verschil van 41% (95%BI 2%-65%)). Zie tabel 2.

Bij de vergelijkende behandeling met **SQ-HDM SCIT (Alutard®)** door **Varney et al. [49]**, werden de nasale symptoomscores gemeten door middel van een patiënten dagboek. De ernst van de verschillende symptomen van de neus (niezen, loopneus, kriebel en neusverstopping) werden gescoord op een schaal van 0 tot 3, waarbij 0= geen symptomen, 1= milde symptomen, 2 = matige symptomen en 3 = ernstige symptomen. Een totale 4-weken score was berekend voor elk symptoom. De maximaal haalbare score per week was 21 voor elk symptoom. De actief behandelde groep patiënten in de studie bereikten een significante reductie van nasale symptoomscores ten opzichte van de baseline (van  $135\pm 18$  naar  $40\pm 12$ ,  $p=0,013$ ), terwijl een niet-significante reductie (van  $153\pm 27$  naar  $111\pm 18$ , NS) werd gemeten in de placebogroep, zie tabel 2. De actief behandelde groep had een niet-significante reductie in medicatiegebruik van 20%, terwijl in de placebogroep geen verschil werd gemeten.

In de studie naar **SQ-HDM SCIT (Alutard®)** door **Tabar et al. [50,51]** werd de ernst van de rhinitissymptomen gemeten door middel van een patiënten dagboek waarin gecombineerde scores voor symptomen (0-12 punten) en medicatiegebruik (0-2 punten) werden bijgehouden. Na 1 jaar behandeling met **SQ-HDM SCIT (Alutard®)** in de **Tabar et al. [50,51]** studie was de globale reductie in symptomen en medicatie gebruik gedaald met 35%. Vervolgens scoorde de groep die 5 jaar was behandeld een reductie van 50% ( $P<0,001$ ) (gemeten na 3 jaar) vergeleken met de baseline resultaten, en een reductie van 69,1% ( $P<0,001$ ) gemeten na 5 jaar. In de 3-jaar behandelde groep waren deze scores respectievelijk 44% ( $P<0,001$ ) en 48% ( $P<0,001$ ), welke niet significant verschillen van de 5-jaar behandelde groep. Zie tabel 2. Er werden geen verschillen in rhinitis score gemeten in de controle groep.

### Ziekte-gerelateerde kwaliteit van leven: RQLQ

In de **MT-06 studie met SQ-HDM SLIT (Acarizax®) [Demoly et. al: 46]** werden voor alle onderdelen van de RQLQ lagere scores gemeten in de actief behandelde groepen in vergelijking tot de placebogroep, en over het algemeen waren deze scores dosisafhankelijk. Vier van de 7 individuele onderdelen van de RQLQ significant werden lager bevonden in de 12 SQ-HDM SLIT-tablet groep dan in de placebogroep; nasale symptomen, non-neus/oog symptomen, praktische problemen en verminderde slaapkwaliteit. De overall-RQLQ score werd alleen beschreven in de MT-06 studie. Deze was significant verschillend van de placebogroep in week 24 (asterisk mist in het figuur) en in week 44 tot 52. In figuur 3 is in een oogopslag te zien dat de overall-RQLQ scores omlaag gaan in alle groepen, inclusief de placebogroep. Naast een placebo-effect zou dit te wijten kunnen zijn aan het feit dat patiënten symptoom bestrijdende farmacotherapie kregen aangeboden. Het verschil met de baseline score na de 12 SQ HDM SLIT behandeling was 1,91, versus 1,71 bij de placebogroep ( $P=0,031$ )[46].

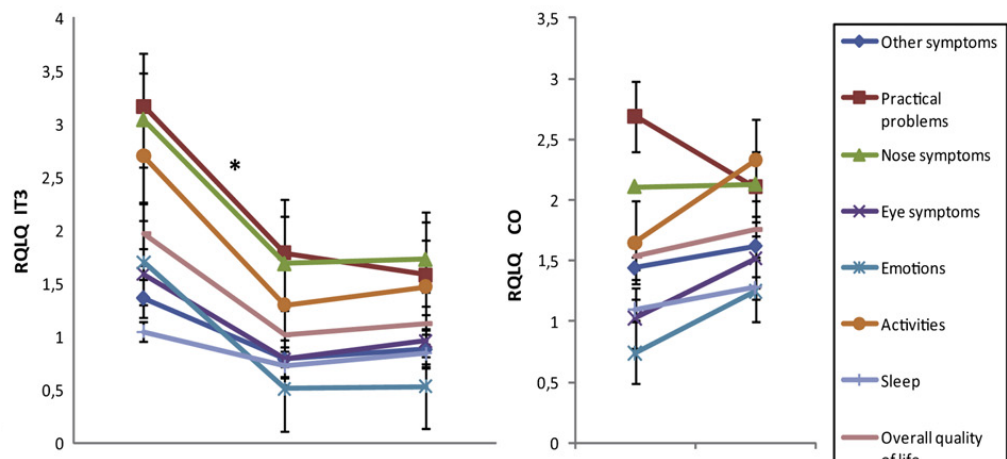


**Figuur 3, Demoly et al [46] SQ-HDM SLIT (Acarizax®) links:** Adjusted means van de overall-RQLQ scores over de tijd voor de 3 verschillende groepen (FAS analyse). De errorbars representeren gepaarde vergelijkingen tussen de actief behandelde groepen en de placebogroep. Asterisken indiceren statistisch significante verschillen ten opzichte van de placebo. **Figuur 4, Demoly et al [46] SQ-HDM SLIT (Acarizax®) rechts:** Individuele componenten van de RQLQ scores gemeten gedurende de laatste 8 weken van de studie (efficiëntie assessment periode). Scores zijn weergegeven als adjusted means en de asterisken indiceren statistisch significante verschillen ten opzichte van de placebo.

De least-square mean van de RQLQ(s)12+ (aangepast aan adolescenten) scores in de **Nolte et al. [48]** trial kwamen uit op 1,56 (baseline 2,64) met de **12 SQ-HDM (Acarizax®)** behandeling en 1,84 (baseline 2,66) met placebo gedurende de laatste 8 weken, wat neerkomt op een verbetering ten opzichte van de placebo van 0,28 ( $P<0,001$ ).

In de **Okubo et al. trial [47] met SQ-HDM SLIT (Acarizax®)** was de score voor algehele status in de JRQLQ op het einde van de behandeling (klinisch bezoek in week 52) significant verschillend ( $P=0,003$ ) tussen de placebogroep en beide actief behandelde groepen. Deze score is anders samengesteld dan de RQLQ in de Demoly et al en Nolte et al studies en is daarom in tabel 2 achterwege gelaten.

Bij de vergelijkende behandeling met **SQ-HDM SCIT (Alutard®)** in de studie van **Tabar et. al [50,51]** gaven vijf van de 7 onderdelen van de RQLQ een significant verschil ten opzichte van de baseline waarden; nasale symptomen, oogsymptomen, non-neus/oog symptomen, praktische problemen en emotioneel functioneren (zie figuur 5). Deze resultaten werden bereikt na 3 jaar HDM SCIT en verschilden niet met het effect na 5 jaar behandeling (RQLQ niet gemeten na 1 jaar). Echter in de controle groep (geen placebo maar losse controle groep vanaf jaar 3) werd ook een significant verschil gevonden in de domeinen activiteit en emotioneel functioneren.



Figuur 5, **Tabar et al [51]**: Rhinitis quality of life (RQLQ) na 3 jaar (links) **SQ-HDM SCIT (Alutard®)** en controle groep (geen placebo, rechts).

#### Ondersteunende studie

In het dossier van de fabrikant zijn ook de publicaties meegewogen van de **Pichler et al. studie [55,56]**. Het betreffen twee publicaties over een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III trial voor het onderzoeken van de effectiviteit van **SQ-HDM SCIT (Alutard®)** in patiënten met huisstofmijtallergie. In de eerste publicatie die dateert uit 1997, werd de effectiviteit van de behandeling gemeten door middel van een huidpriktest en provocatietesten. Deze uitkomstmaten zijn niet conform de nieuwste CHMP [45], terwijl de uitkomstmaten in de 12-SQ HDM SLIT (Acarizax®) studies wel volgens de CHMP zijn. In totaal ontvingen 27 patiënten SQ-HDM SCIT behandeling gedurende 3 jaar in de open-label follow-up studie. De medicatiescore (N=6) en subjectieve rhinitis score (visual analog score: VAS) werden apart van elkaar gemeten, beide scores waren significant gedaald na 3 jaar in vergelijking met de scores voorafgaand aan de SQ-HDM SCIT behandeling, maar waren tot stand gekomen op basis van lage patiënten aantallen. In dit dossier is deze trial met follow-up achterwege gelaten vanwege het ontbreken van relevante uitkomstmaten (zoals daily symptom score), de nadruk van deze studie op uitkomstmaten die de mate van astma meten en vanwege de lage patiënten aantallen.



Tabel 2: Gunstige effecten van **12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vergeleken met SQ-HDM SCIT (Alutard®)** bij patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis bij volwassenen en adolescenten (12-65 jaar) door huisstofmijt, ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt.

	<i>studie MT-06 Demoly et. al [46] na 1 jaar behandeling, gemeten gemiddelde in 8 laatste weken.</i>				<i>Studie Okubo et al. [47] na 1 jaar behandeling, gemeten gemiddelde in 8 laatste weken.</i>				<i>Studie Nolte et al. [48] na 1 jaar behandeling, gemeten gemiddelde in 8 laatste weken.</i>		
	<i>12 SQ HDM Acarizax® (n =318 )</i>	<i>placebo (n = 338)</i>	<i>Verschil absoluut</i>	<i>relatief</i>	<i>20,000-JAU / 12 SQ-HDM Acarizax® (N=314)</i>	<i>Placebo (N=319)</i>	<i>Verschil absoluut</i>	<i>Relatief</i>	<i>12 SQ- HDM Acarizax® (n =741 )</i>	<i>Placebo (N=741)</i>	<i>Verschil met placebo</i>
<b>Rhinitis symptomen</b>									<i>BI niet vermeld</i>	<i>BI niet vermeld</i>	
TCRS <sup>1</sup>	5,53	6,76	1,22 [0,35;1,84] (P=0,001)	18%	4,14	5,14	0,99 [0,48;1,50] (P=<0,001)	19%	4,10	4,95	17% (P=0,001)
AR daily symtom score*	2,76	3,30	0,54 [0,18;0,89] (P=0,003)	16%	3,87	4,75	0,87 [0,43;1,32] (P=<0,001)	18%	3,55	4,20	16% (P=0,001)
AR daily medication score**	2,22	2,83	0,60 [0,08;1,13] (P=0,024)	21%	0,10	0,15	0,05 [-0,01;0,11] (NS)	32%	0,65	0,79	18% (NS)
Combined rhinoconjunctivitis score <sup>3</sup>	7,91	9,12	1,21 [0,13;2,28] (P=0,029)	13%	0,97	1,31	0,34 [0,13;0,55] (P=0,002)	26%	5,50	6,60	17% (P=0,001)
<b>RQLQ<sup>2</sup></b>											
<i>overall</i>	1,38	1,58	0,19 [0,02;0,37] (p=0,031)	12%					1,56	1,84	0,28 (P=0,001)

**Vervolg tabel 2.** Gunstige effecten van **12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vergeleken met SQ-HDM SCIT (Alutard®)** bij patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis bij volwassenen en adolescenten (12-65 jaar) door huisstofmijt, ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt.

	<b>studie Varney et al [49]</b>		<b>Studie Tabar et al [50]</b>	<b>Studie Tabar et al [51]</b>
	1 jaar SQ HDM Alutard® (n =15 ) Gemeten na 1 jaar.	placebo (n = 13)	1 jaar behandeling SQ HDM Alutard® (n=239) Gemeten na 1 jaar.	3 jaar behandeling SQ HDM Alutard® (n =72) Gemeten na 5 jaar
<b>Rhinitis symptomen</b>				
Total nasal score <sup>4</sup>	Pre 135±18 punten Post 40±12 punten (Pre vs. Post P = 0,013)	Pre 153±27 punten Post 111±18 punten (Pre vs. Post Niet significant)		
Rhinitis score reductie gemeten t.o.v. baseline <sup>5</sup>			35% (P-waarde onbekend)	48% (P<0,001)
<b>RQLQ<sup>2</sup></b>				Geen numerieke waarden vermeld, zie figuur 4.

AR: allergische rhinitis, SQ: standardized quality, HDM: house dust mite,

1) TCRS: total combined rhinitis score; de som [range, 0-24] van de allergische rhinitis 'daily symptom score' [0-12] en de allergische rhinitis 'daily medication score' [0-12] . De allergische rhinitis daily symptom\* score bestaat uit 4 categorieën (loopneus, verstopte neus, niezen, jeuk van de neus) waarvoor een score tussen 0 en 3 gegeven kan worden naar mate van de ernst van de klachten. De allergische rhinitis medication score\*\* bestaat uit twee categorieën; het gebruik van antihistaminica en nasale steroïden spray.

2) RQLQ: rhinoconjunctivitis; quality of life questionnaire; verschillende domeinen apart gescoord worden op mate van ernst; slaapkwaliteit, dagelijkse activiteiten, emoties, oogsymptomen, neussymptomen, andere symptomen en praktische problemen. Samengenomen vormen deze domeinen de 'overall' RQLQ score.

3) Combined conjunctivitis score: som [range, 0-14] van conjunctivitis score (rode/jeuk ogen:0-3, waterige ogen:0-3) en conjunctivitis medicatie score (antihistamine orale:0-2, oculaire: 0-6)

4) Total nasal score: Dmv een dagboek werd vooraf de studie en achteraf voor 4 weken de ernst van neusklachten (niezen, loopneus, jeuk en verstopping) gescoord op een schaal van 0 tot 3, met 0= geen symptomen, 1=mild, 2=matig, 3=ernstig. Een totale 4-week score voor elk symptoom werd berekenend. De maximaal haalbare score was 21 voor elk symptoom, de som van uitkomsten is de Total nasal score.

5) Rhinitis score: de ernst van rhinitis gemeten door gecombineerde schalen voor symptomen (0-12 punten) en medicatiegebruik (0-2 punten) zoals gepubliceerd door Meltzer [60].

### 3.2.2

#### *Discussie*

Volgens de nieuwste richtlijnen kunnen rhinitis symptomen het best gemeten worden met bijvoorbeeld de total combined rhinitis score (TCRS), omdat dan rekening gehouden wordt met het gebruik van medicatie welke de ernst van de symptomen beïnvloed. De TCRS is als primaire uitkomstmaat gebruikt in de geselecteerde **SQ-HDM SLIT (Acarizax®) studies**. In de **MT-06 studie van Demoly et al [46]** werd een significante reductie van de TCRS gemeten van 1,22 ( $P=0,001$ , relatief:18%) na behandeling met de SQ-HDM SLIT tablet ten opzichte van de placebo, wat boven de vooraf gekozen klinische relevantiegrens van 1 valt. De resultaten van deze studie worden in dit rapport beschouwd als de belangrijkste uitkomsten voor de beoordeling, omdat deze Europese patiëntenpopulatie precies overeenkomt met de geregistreerde indicatie (behalve adolescenten) en omdat de uitkomstmaten conform zijn volgens de CHMP richtlijn voor de ontwikkeling van immuuntherapie voor allergische ziekten.

Terwijl dit rapport in ontwikkeling was, is op 16 april 2017 de indicatieleeftijd voor 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) verbreed van 18 tot 65 jaar naar 12 tot 65 jaar. Om deze reden zijn twee extra registratiestudies toegevoegd (Nolte et al [48], Okubo et al [47]), waarin de effectiviteit en veiligheid van 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) gemeten is in zowel volwassenen als adolescenten (12-65 jaar).

In de **Nolte et al. studie [48]** uitgevoerd in Noord-Amerika, werd na een jaar behandeling met **12 SQ-HDM SLIT-tablet (Acarizax®)** een relatieve verbetering van de TCRS gemeten ten opzichte van placebo van 17%. Dit verschil is volgens de FDA klinisch relevant (tenminste 15%) [54], echter het is lager is dan de klinische relevantiegrens van 20% vastgesteld door de World Allergy Organization [53]. In de publicatie wordt beredeneerd dat deze grens op 20% is gezet, gebaseerd op het argument dat de immunotherapie effectiever zou moeten zijn dan gebruik van antihistamines. Nolte et al. verwijzen daarom naar een meta-analyse van Wilson et al [57] waarin een relatief behandelingseffect van antihistamines wordt bepaald van 7%, daarom redeneren Nolte et al. dat het gevonden effect van de behandeling klinisch effectief is. Daarbij stellen de auteurs dat de resultaten zeer vergelijkbaar zijn met de resultaten die gevonden zijn in de Europese trial uitgevoerd door Demoly et al [46]. Deze mate van effectiviteit zou volgens de auteurs daarom een realistisch beeld geven over het effect dat kan worden verwacht na immunotherapie tegen perenniale allergische rhinitis. De klinische relevantie van de resultaten wordt ook verder ondersteund door een significante verbetering ten opzichte van de placebo voor de RQLQ(S)12+ scores, de rhinitis daily symptom score en de total combined score voor symptoom- en medicatie score voor conjunctivitis.

De tweede trial, **door Okubo et al [47]**, werd uitgevoerd onder Japanse patiënten. In Japan is het niet gebruikelijk om allergie bestrijdende middelen te gebruiken bij allergische rhinitis, tenzij de symptomen echt ondragelijk zijn. Deze patiëntenpopulatie verschilt dus van de Europese en Noord-Amerikaanse populatie, waar symptoombestrijding breed wordt ingezet als eerstekeuzebehandeling bij allergische rhinitis. Bovendien laat deze studie zien dat de Japanse patiënten beter reageren op de dosis van 6 SQ-HDM SLIT dan op de in Nederland geregistreerde dosis van 12 SQ-HDM SLIT. Volgens de auteurs is dit te wijten aan de verschillen tussen de Westerse en Japanse populaties. Desondanks staat deze studie wel vermeld in de SmPC als registratiestudie en bovendien geeft deze studie meer informatie dan de Nolte et al studie [48] wat betreft de efficiëntie en veiligheid in adolescenten versus volwassen patiënten, daarom is deze studie wel meegewogen in dit rapport. De klinische relevantie grens van 1 punt verschil op de TCRS, werd overgenomen uit de MT-06 Demoly et al [46] studie. Het absolute verschil (0,99  $P<0,001$ , relatief:19%) van de TCRS in de 12 SQ-HDM groep ten opzichte van de



placebo viel net onder klinische relevantie grens van 1 punt verschil. Opvallend is dat de lagere dosering die overeenkomt met 6 SQ-HDM, uitkomt op een groter verschil namelijk 1,15 ( $P < 0,001$ , relatief: 22%) en dus wel klinisch relevant is. De vermindering in de TCRS score is in deze studie voornamelijk het resultaat van een verlaagde symptoomscore omdat de medicatiescore (door het lage gebruik) niet significant verminderde. De klinische relevantie van de resultaten wordt ondersteund door een significante verbetering ten opzichte van de placebo van de JRQLQ scores, een toegenomen aantal dagen zonder rhinitis/conjunctivitis symptomen en een verminderd aantal dagen met ernstige symptomen. Tenslotte wijst een post-hoc subgroep analyse in de Okubo et al. studie met volwassenen en adolescenten op een significante verbetering van de TCRS vergeleken met placebo, ondanks het verschil in leeftijd. Dit resultaat suggereert dus dat de effectiviteit van de SQ-HDM SLIT behandeling vergelijkbaar is tussen Japanse volwassenen en adolescenten [47].

In de studies naar de **vergelijkende behandeling met SQ-HDM SCIT (Alutard®)** is de TCRS niet gemeten, maar zijn verschillende symptoomscores voor rhinitis gebruikt. Het is hierdoor lastig de uitkomsten van de verschillende studies met elkaar te vergelijken.

In de Varney et al. studie werd een significant verschil gevonden versus baseline. De totale nasale score was ten opzichte van de baseline significant gedaald (van  $135 \pm 18$  naar  $40 \pm 12$ ,  $p = 0,013$ ) op de nasale symptoom score na de behandeling met SQ-HDM SCIT (Alutard®), terwijl de placebogroep niet significant veranderd was. Het gebruik van medicatie was 20% gedaald, maar dit verschil was niet significant.

Op het eerste gezicht lijkt de SQ-HDM SCIT behandeling van 3 jaar, uitgevoerd in de Tabar et. al studie [50,51], effectief tegen huisstofmijtallergie met een reductie van de rhinitis score ten opzichte van de baseline van 48% ( $p < 0,001$ ). De effecten gepresenteerd in de fase IV studie [51] SQ-HDM SCIT (Alutard®) lijken groter dan de effecten van SQ-HDM SLIT (Acarizax®) van gemiddeld 20%. De waarden van de SQ-HDM SLIT (Acarizax®) studies vallen over het algemeen net boven de klinische relevantiegrens, maar zijn wel uitgevoerd met grotere patiënten aantallen. Door het ontbreken van placebo en het ontbreken van de score na 1 jaar behandeling in de studie van Tabar et al [50,51], blijft het lastig deze uitkomsten te vergelijken met de uitkomsten van de SQ-HDM SLIT-tablet (Acarizax®).

In alle geïnccludeerde SQ-HDM SLIT (Acarizax®) studies werd, in lijn met richtlijn, de kwaliteit van leven gemeten met de ziekte gerelateerde RQLQ. Op deze uitkomstmaat werd in alle studies een significant verschil gemeten vergeleken met placebo, dus kan gesteld worden dat de kwaliteit van leven significant wordt verbeterd door het gebruik van de 12 SQ-HDM SLIT-tablet in de onderzochte studies. De RQLQ is ook gemeten in de studie met HDM SCIT (Alutard®) van Tabar et al [50,51], maar hierin worden alleen losse domeinen van de RQLQ genoemd. Deze zijn alleen zichtbaar in een figuur waarbij niet de numerieke waarde vermeld staat. Een statistisch verschil ten opzichte van de baseline wordt beschreven voor de RQLQ domeinen algemene symptomen, neus- en oogsymptomen, praktische problemen en emotioneel functioneren. In de MT-06 studie [46] werden statistische verschillen ten opzichte van de placebo gevonden voor de RQLQ domeinen slaap, non neus/oog symptomen, praktische problemen en neussymptomen. De HDM SCIT studie van Tabar et al [51] meet versus baseline waarden, terwijl de MT-06 studie (Acarizax®)[46] meet versus placebo. Het is daarom lastig om conclusies te trekken welke therapie betere effecten scoort op de RQLQ, echter beide studies laten een significant verschil zien ten opzichte van baseline of placebo en dus ten gunste van

gebruik van de actieve immunotherapie.

Het is lastig om de uitkomstmaten van de bovengenoemde SQ-HDM SLIT studies te vergelijken met die van de oudere SQ-HDM SCIT (Alutard®) publicaties, waarbij de uitkomstmaten nog niet (volledig) voldoen aan de manier waarop deze zijn voorgesteld in de richtlijn. Echter, de resultaten in de verschillende SQ-HDM SLIT trials zijn dermate overtuigend dat een claim voor vergelijkbare gunstige effecten ten opzichte van reeds vergoed geneesmiddel SQ-HDM SCIT geaccepteerd kan worden.

### 3.2.3

#### *Conclusie*

De verschillende studies naar de 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) behandeling laten een significant positief effect zien op de TCRS en de secundaire uitkomstmaten RQLQ, rhinitis daily symptom score, rhinitis daily medication score en combined rhinoconjunctivitis scores. Een ad-hoc analyse laat zien dat de kans op een rhinitis-uitbraak met de helft verminderd werd in de 12 SQ-HDM SLIT groep. Er zijn geen verschillen in effectiviteit gevonden tussen volwassenen en adolescenten. De verschillende studies over en SQ-HDM SLIT (Acarizax®) en SQ-HDM SCIT (Alutard®) zijn moeilijk met elkaar te vergelijken. Een significant verschil werd gevonden versus baseline op de nasale symptoom score na de behandeling met SQ-HDM SCIT (Alutard®). Een behandeling met SQ-HDM SCIT van 3 jaar lijkt effectief te zijn om rhinitis symptomen te verminderen. Beide SQ-HDM SLIT (Acarizax®) en SQ-HDM SCIT (Alutard®) lijken een gunstig effect te hebben op de ernst van matig tot ernstige rhinitis bij volwassenen. SQ-HDM SLIT (Acarizax®) heeft daarbij ook een bewezen gunstig effect op de ernst van matig tot ernstige rhinitis bij adolescenten.

## 3.3

### **Ongunstige effecten**

#### 3.3.1

##### *Evidentie*

De **12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®)** behandeling werd in de **Demoly et al. MT-06 studie [46]** over het algemeen goed getolereerd. De meeste ongunstige effecten betroffen milde lokale allergische reacties. De meerderheid van deze reacties ontstond in de eerste paar dagen na het nemen van de SLIT-tablet en zwakten weer af binnen enkele dagen tot weken. De vaakst voorkomende ongunstige effecten die door de arts als 'gerelateerd aan de SLIT' werden verklaard waren orale pruritus, keel irritatie en zwellingen in de mond. Twaalf serieuze gevallen van ongunstige effecten werden gerapporteerd gedurende de trial, maar geen van deze werden gerelateerd bevonden aan de SLIT behandeling. Eén patiënt van de 12 SQ-HDM SLIT groep kreeg adrenaline na de eerste tablet vanwege matige larynxale zwelling. Deze persoon is vervolgens doorgegaan met de trial en heeft deze afgemaakt zonder andere ernstige ongunstige effecten (alleen milde orale pruritus). In geen van de groepen in de MT-06 studie werden systemische allergische reacties gerapporteerd. Van de 318 patiënten die ingedeeld werden in de 12 SQ-HDM SLIT groep in de MT-06 studie, stopten er 34 (11%) met de behandeling. Dit aantal was niet significant verschillend van de andere groepen. Wel stopte een groter deel van de patiënten uit de actief behandelde groepen met ongunstige effecten als achterliggende reden (3% uit de 6 SQ-HDM, 4% uit de 12 SQ-HDM) vergeleken met de placebogroep (2%).

De behandeling met **12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®)** werd goed getolereerd in de gehele trial populatie van de **Nolte et al. [48]** studie. De incidentie van 'adverse events' (AE's) gedurende de behandeling was 91% met actieve behandeling (n=741) en 73% in de placebo groep (n=741). De incidentie van behandeling gerelateerde AE's was 84% met actieve behandeling en 41% in de placebo groep,

waarvan de meest voorkomende keel irritatie, orale pruritus en oor pruritus waren. De meeste behandeling gerelateerde AE's waren mild of matig qua intensiteit. Er werden geen behandeling gerelateerde serious AE's gemeld. In totaal ontvingen 7 patiënten epinephrine vanwege AE's, waarvan er 3 events in verband worden gebracht met het gebruik van de 12 SQ-HDM SLIT-tablet.

De incidentie van gerapporteerde serieuze AE's in de **Okubo et al. [47] studie naar SQ-HDM SLIT (Acarizax®)** was gelijk verdeeld over de actief behandelde groepen en de placebo groep. Geen van deze serieuze AE's werd in verband gebracht met het gebruik van de SQ-HDM SLIT tablet. Behalve een geval van tand hypoplasie in de 10,000-JAU groep (6 SQ-HDM), werden er geen ernstige AE's gemeld. Er werden geen verschillen gevonden in incidentie van behandeling gerelateerde events tussen de 10,000-JAU (6 SQ-HDM) (63,6%) en 20,000-JAU (12 SQ-HDM) (63,7%) groepen. De meeste events die werden veroorzaakt door de SQ-HDM SLIT behandeling waren mild van ernst en de meest voorkomende reacties waren mond edema, orale pruritus en keel irritatie. Eén anafylactische shock werd gerapporteerd, dit was echter een geval van voedselallergie van een patiënt in de placebogroep. De gevallen van behandeling gerelateerde AE's werden ook nog geanalyseerd op verschillen in incidentie en ernst tussen de volwassenen en adolescenten groep, maar er werden geen verschillen gevonden tussen deze leeftijdsgroepen.

In het geval dat grote lokale allergische reacties rond de plaats van injectie optraden, waren deze niet dermate ernstig dat er extra behandeling was vereist in de trial voor de vergelijkende behandeling met **SQ-HDM SCIT (Alutard®) van Varney et al [49]**. Zeven gevallen van milde systemische reacties werden gerapporteerd gedurende de inductiefase en deze vonden allemaal plaats in de actief behandelde groep patiënten. Vijf van deze kwamen voor in dezelfde patiënt, die daarom dosisverlaging en meer injecties (21) heeft ontvangen om uiteindelijk de onderhoudsdosis te bereiken. Alle 7 reacties veroorzaakten hoest en rinorroe, en ontstonden allemaal binnen 30 minuten na de injectie. Een behandeling met salbutamol en/of sublinguale adrenaline van een Medihaler-Epi® spray was in alle gevallen voldoende om de reacties te behandelen. Ernstige systemische reacties zijn opgetreden in geen van de deelnemende patiënten. Acht patiënten zijn in deze studie kort na de inclusie gestopt, dit betrof 4 patiënten uit de actief behandelde groep en 4 patiënten uit de placebogroep.

De **Tabar et. al studie [50,51]** beschrijft dat 239 patiënten de initiële studie startten. Na het eerste jaar waren er nog 215 (10% gestopt) over, waarvan er uiteindelijk nog 142 met goede therapietrouw overbleven na 3 jaar follow-up. Van de afvallers na het eerste jaar waren er 18 geëxcludeerde patiënten vanwege lage therapietrouw en 53 met een specifieke reden (4 non-immuun reacties, 5 door klinische vooruitgang, 4 door gebrek aan vooruitgang, 1x verergering van astma, 7 verhuizingen, 12 patiënten niet gevonden, 2 zwangerschappen, 18 onduidelijke redenen).

**Tabel 2: Ongunstige effecten van SQ HDM SLIT (Acarizax®) vergeleken met SQ HDM SCIT (Alutard®) bij volwassenen en adolescenten patiënten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriktest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt. [52,58]**

	<b>SQ HDM SLIT (Acarizax®) SmPC [52]</b>	<b>SQ HDM SCIT (Alutard®) SmPC [58]</b>
Zeer vaak	Nasofaryngitis, jeukende oren, irritatie van de keel, gezwollen lippen, oedeem in de mond, pruritus van de mond.	Hoofdpijn, zwelling van de injectieplaats.
ernstig	Larynxale zwelling/oedeem	Milde systemische reacties, astma



### 3.3.2

#### *Conclusie*

De meeste ongunstige effecten van zowel sublinguale als subcutane immuuntherapie betreffen milde lokale allergische reacties. De meest voorkomende bijwerkingen voor SQ-HDM SLIT (Acarizax®) zijn nasofaryngitis, jeukende oren, irritatie van de keel, gezwollen lippen, oedeem in de mond en pruritus van de mond. De meest voorkomende bijwerkingen voor SQ-HDM SCIT (Alutard®) zijn hoofdpijn en zwelling van de injectieplaats.

Op basis van de beschreven studies kan geconcludeerd worden dat de bijwerkingenprofielen van de SQ-HDM SLIT (Acarizax®) behandeling en SQ-HDM SCIT (Alutard®) mild van aard zijn en in grote lijnen overeenkomen.

### 3.4

#### **Ervaring**

De ervaring met SQ HDM SLIT (Acarizax®) is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met SQ HDM SLIT (Acarizax®) vergeleken met SQ HDM SCIT (Alutard®)

	<i>SQ HDM SLIT (Acarizax®)</i>	<i>SQ HDM SCIT (Alutard®)</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

### 3.4.1

#### *Conclusie*

De ervaring met SQ HDM SLIT (Acarizax®) is beperkt, terwijl die ruim is met SQ HDM SCIT (Alutard®).

### 3.5

#### **Toepasbaarheid**

##### *Contra-indicaties specifiek voor SQ HDM SLIT (Acarizax®) [44]*

- Bij acute luchtweginfecties dient behandeling met SLIT te worden uitgesteld totdat de infectie over is.
- Patiënten met een acute ernstige mondontsteking of wonden in de mond.

##### *Contra-indicaties specifiek voor SQ HDM SCIT (Alutard®) [58]*

- Ernstige hart- en vaataandoeningen (coronaire ziekten, ernstige hypertensie).
- Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

##### *Specifieke groepen [44,58]*

- Acarizax® is niet geregistreerd voor astma patiënten, Alutard® is dat wel.
- Pediatrische patiënten: er is geen klinische ervaring met de behandeling van allergische rhinitis met Acarizax® bij kinderen jonger dan 12 jaar. Acarizax® is niet bedoeld voor de behandeling van allergische rhinitis bij kinderen jonger dan 12 jaar.  
Alutard® is niet bedoeld voor de behandeling van patiënten jonger dan 5 jaar.
- Ouderen: Er is geen klinische ervaring met immunotherapie met Acarizax® bij volwassenen ouder dan 65 jaar. Acarizax® is niet bedoeld voor gebruik bij

volwassenen ouder dan 65 jaar.

Alutard® is niet geschikt voor volwassenen ouder dan 60 jaar.

#### *Interacties [44, 58]*

Voor beide behandelingen geldt dat gelijktijdige behandeling met antiallergische medicatie de tolerantiegrens bij de patiënt op immunotherapie kan verhogen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het staken van dergelijke medicatie. Met hyposensibilisatie moet niet worden gestart wanneer de patiënt een behandeling ondergaat met immunosuppressiva.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen [44,58]*

##### *Specifiek voor Acarizax®:*

- Ontsteking in de mond: Bij patiënten met een ernstige ontsteking (bijv. lichen planus in de mond, mondzweren of candidiasis), wonden in de mond of na een operatie aan de mond, dient behandeling met Acarizax® te worden uitgesteld.
- Eosinofiele oesofagitis: Afzonderlijke gevallen van eosinofiele oesofagitis zijn gerapporteerd tijdens een behandeling met Acarizax®. Bij patiënten met ernstige of aanhoudende gastro-oesofageale symptomen zoals dysfagie of dyspepsie, dient medische zorg te worden gezocht.

##### *Specifiek voor Alutard®:*

- Voorzichtigheid dient betracht te worden indien de patiënt Angiotensin Convertering Enzyme (ACE) remmers gebruikt, gezien het feit dat deze producten kunnen interfereren met bradykinine en neuropeptiden. Een injectie kan aanleiding geven tot vermoeidheid gedurende een periode van ongeveer 12 uur.

#### 3.5.1

##### *Conclusie*

De 12 SQ-HDM SLIT-tablet (Acarizax®) kan gebruikt worden bij patiënten tussen de 12 en 65 jaar en is niet geregistreerd voor astmapatiënten. Er kunnen behandeling gerelateerde mondsymptomen optreden. De behandeling met SQ-HDM SCIT (Alutard®) is geschikt voor patiënten tussen de 6 en 60 jaar en mag wel toegepast worden bij astma. De behandeling is gecontraïndiceerd bij ernstige hart- en vaataandoeningen of ernstige nierafwijkingen. De verdere toepasbaarheid van de 12 SQ-HDM SLIT-tablet (Acarizax®) is vergelijkbaar met die van SQ-HDM SCIT behandelingen (Alutard®).

#### 3.6

##### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van SQ-HDM SLIT is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van SQ-HDM SLIT (vergeleken met SQ HDM SCIT (Alutard®))

	<i>SQ-HDM SLIT (Acarizax®) [44]</i>	<i>SQ-HDM SCIT (Alutard®) [58]</i>
Toedieningswijze	sublinguaal	subcutaan
Toedieningsfrequentie	1x daags, behandelperiode van 3 jaar.	Instelfase: wekelijks gedurende 6 tot 15 weken. Onderhoudsfase: elke 4 tot 6 weken gedurende 3 tot 5 jaar.

De SQ-HDM sublinguale immunotherapie wordt zelf dagelijks toegediend, gedurende 3 jaar, middels het plaatsen van een smelttablet onder de tong. Alleen de eerste toediening dient plaats te vinden onder medisch toezicht. De vergelijkende

behandeling SQ-HDM subcutane immunotherapie vindt, na de instelfase, elke 4 tot 6 weken plaats in een daarvoor gespecialiseerde kliniek, gedurende 3 tot 5 jaar.

### 3.6.1

#### *Conclusie*

SQ-HDM SLIT (Acarizax®) wordt 1 maal daags sublinguaal toegediend zonder begeleiding, terwijl de subcutane toediening van SQ-HDM SCIT (Alutard®) elke 4 tot 6 weken bij voorkeur plaatsvindt in allergie-gespecialiseerde centra. Het gebruiksgemak van SQ-HDM sublinguale immunotherapie is daarom groter dan het gebruiksgemak van de SQ-HDM subcutane immunotherapie.

### 3.7

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

De studies van zowel SQ-HDM SLIT (Acarizax®) als SQ-HDM SCIT (Alutard®) laten gunstige effecten zien ten opzichte van de placebo of controle groep bij aanhoudend matig tot ernstige rhinitis door huisstofmijten, ondanks gebruik van symptoom bestrijdende middelen, bij patiënten van 12 tot 65 jaar. De effecten gepresenteerd in de fase IV studie [51] SQ-HDM SCIT (Alutard®) lijken wel groter dan de effecten van SQ-HDM SLIT (Acarizax®). De waarden van de SQ-HDM SLIT (Acarizax®) studies vallen over het algemeen net boven de klinische relevantiegrens, maar zijn wel uitgevoerd met grote patiënten aantallen. Er zijn geen verschillen in effectiviteit gevonden tussen volwassenen en adolescenten. Omdat de toedieningsweg van de vergeleken middelen verschillend is, subcutaan versus sublinguaal, zijn plekken waar lokale bijwerkingen optreden verschillend. Bij SQ-HDM SLIT (Acarizax®) zijn dit vaak bijwerkingen in de mond, terwijl bij SQ-HDM SCIT (Alutard®) vaak bijwerkingen optreden rond de plaats van injectie. De meeste niet-lokale bijwerkingen van beide behandelingen zijn echter wel vergelijkbaar. Ook qua toepasbaarheid zijn de vergeleken middelen in grote lijnen vergelijkbaar. Wel is het gebruiksgemak van het te beoordelen middel SQ-HDM SLIT (Acarizax®) groter dan de vergeleken behandeling met SQ-HDM SCIT (Alutard®) omdat de toediening in de thuissituatie kan plaatsvinden via sublinguale toedieningsweg in plaats van subcutane injecties toegediend in daarvoor gespecialiseerde centra.

Concluderend, bij volwassenen en adolescenten (12-65) met matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt (ondanks het gebruik van symptoom bestrijdende middelen) heeft SQ-HDM SLIT (Acarizax®) een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van de behandeling met SQ-HDM SCIT (Alutard®).



## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

Vermijd bij allergische rinitis zoveel mogelijk de prikkels die klachten veroorzaken. Bij gebruik van geneesmiddelen is bij intermitterende, milde klachten een niet-sederend antihistaminicum (oraal of nasaal) eerste keus vanwege de snelle werking. Bij een verstopte neus en bij persisterende klachten gaat de voorkeur uit naar een nasaal corticosteroïd, dat bij onvoldoende effect kan worden gecombineerd met een antihistaminicum. Faalt ook de combinatietherapie en zijn de klachten ernstig, dan kan een allergeen-specifieke immunotherapie in aanmerking komen, na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen.

Sublinguale middelen, zoals dit allergeenextract met huisstofmijt, hebben als voordelen boven subcutane dat er geen injecties nodig zijn en dat alleen de eerste toediening onder toezicht plaatsvindt. Lokale bijwerkingen (zwellings, jeuk) treden vaak op en er is een klein risico van een anafylactische reactie.

### 4.2 Nieuw advies

N.v.t.

## 5 Literatuur

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):S147–S334.
2. Arruda LK, Chapman MD. A review of recent immunochemical studies of *Blomia tropicalis* and *Euroglyphus maynei* allergens. *Exp Appl Acarol* 1992;16:129–140.
3. Arlian LG, Vyszynski-Moher DL, Fernandez-Caldas E. Allergenicity of the mite, *Blomia tropicalis*. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1042–1050.
4. Caraballo L, Puerta L, Martinez B, Moreno L. Identification of allergens from the mite *Blomia tropicalis*. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1056–1060.
5. Stanaland BE, Fernandez-Caldas E, Jacinto CM, Trudeau WL, Lockey RF. Sensitization to *Blomia tropicalis*: skin test and cross-reactivity studies. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:452–457.
6. Fernandez-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockey RF, Caraballo LR. Mite fauna, Der p I, Der f I and *Blomia tropicalis* allergen levels in a tropical environment. *Clin Exp Allergy* 1993;23:292–297.
7. Puerta L, Fernandez-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR. Mite allergy in the tropics: sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colombia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993;3:198–204.
8. Tsai JJ, Wu HH, Shen HD, Hsu EL, Wang SR. Sensitization to *Blomia tropicalis* among asthmatic patients in Taiwan. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:144–149.
9. Pauli G, Quoix E, Hedelin G, Bessot JC, Ott M, Dietemann A. Mite allergen content in mattress dust of *Dermatophagoides*-allergic asthmatics/rhinitics and matched controls. *Clin Exp Allergy* 1993;23:606–611.
10. Pauli G, de-Blay F, Bessot JC, Ott M, Gries P. The role of mattress bases in the mite infestation of dwellings. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:261–263.
11. van-der-Hoeven WA, de-Boer R, Bruin J. The colonisation of new houses by house dust mites (Acari: Pyroglyphidae). *Exp Appl Acarol* 1992;16:75–84.
12. Van-Strien RT, Verhoe AP, Brunekreef B, Van-Wijnen JH. Mite antigen in house dust: relationship with different housing characteristics in The Netherlands. *Clin Exp Allergy* 1994;24:843–853.
13. Zock JP, Brunekreef B, Hazebroek-Kampschreur AA, Roosjen CW. House dust mite allergen in bedroom floor dust and respiratory health of children with asthmatic symptoms. *Eur Respir J* 1994;7:1254–1259.
14. Custovic A, Taggart SC, Woodcock A. House dust mite and cat allergen

in different indoor environments. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1164–1168.

15. Arbes SJ Jr, Cohn RD, Yin M, Muilenberg ML, Burge HA, Friedman W, et al. House dust mite allergen in US beds: results from the First National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:408–414.
16. Lintner TJ, Brame KA. The effects of season, climate, and air-conditioning on the prevalence of *Dermatophagoides* mite allergens in household dust. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:862–867.
17. Punnonen J, Aversa G, Vanderkerckhove B, Roncarolo M-G, de Vries JE. Induction of isotype switching and Ig production by CD5+ and CD10+ human fetal Bcells. *J Immunol* 1992;148:3398–3404.
18. Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2006;2:S450–S456.
19. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994;49(Suppl. 19):1–34.
20. Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008\* *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
21. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758–764.
22. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60:350–353.
23. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy* 1998;53:608–613.
24. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:149–156.
25. Sachs APE et al. NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis. *Huisarts Wet* 2006; 49(5);254-65.
26. MW van der Linden, GP Westert, DH de Bakker, FG Schellevis. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
27. Aalbers R et al. Richtlijn respiratoire allergie. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. 's-

Hertogenbosch: NVALT, 2006.

28. Lund V. Allergic rhinitis- making the correct diagnosis. *Clin Exp Allergy* 1998;28 (Suppl 6):25-8.
29. Terreehorst I. et al. Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite-allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1160-5.
30. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. 95-3695. 2005.
31. Crystal-Peters J et al. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
32. Foresi A. A comparison of the clinical efficacy and safety of intranasal fluticasone propionate and antihistamines in the treatment of rhinitis. *Allergy* 2000;55 (Suppl 62):12-4.
33. Howarth PH. A comparison of the anti-inflammatory properties of intranasal corticosteroids and antihistamines in allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55 (Suppl 62):6-11.
34. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
35. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:479-84.
36. Lange B, Lukat KF, Rettig K, Holtappels G, Bachert C. Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:272-82.
37. Stanaland BE. Once-daily budesonide aqueous nasal spray for allergic rhinitis: a review. *Clin Ther* 2004;26:473-92.
38. Onrust SV, Lamb HM. Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 1998;56:725-45.
39. Jeal W, Faulds D. Triamcinolone acetonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 1997;53:257-80.
40. Brogden RN, McTavish D. Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992;44:375-407.
41. Long A, McFadden C, DeVine D, Chew P, Kupelnick B, Lau J. Management of allergic and nonallergic rhinitis. *Evid Rep Technol Assess*

(Summ) 2002;1-6.

42. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:401-5.
43. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:478-518.
44. EMA. SmPC Acarizax 12 SQ-HDM, lyofilisaat voor oraal gebruik (Acarizax®). 23-04-2017. Nederlandse versie nog niet online. URL naar Engelse versie: [https://mri.cts-mrp.eu/download/DE\\_H\\_1947\\_001\\_FinalSPC.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/download/DE_H_1947_001_FinalSPC.pdf)
45. EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. London, 20 November 2008. URL: [https://www.google.nl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjbyebMm7jUAhVGaFAKHQhHDIAQFggjMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocs%2Fen\\_GB%2Fdocument\\_library%2FScientific\\_guideline%2F2009%2F09%2FWC500003605.pdf&usq=AFQjCNESQ1SO6-pYVI7SijKYYBBGquAcwq&sig2=rw7Ab-YnE2dD7dbrM\\_hi3A](https://www.google.nl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjbyebMm7jUAhVGaFAKHQhHDIAQFggjMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocs%2Fen_GB%2Fdocument_library%2FScientific_guideline%2F2009%2F09%2FWC500003605.pdf&usq=AFQjCNESQ1SO6-pYVI7SijKYYBBGquAcwq&sig2=rw7Ab-YnE2dD7dbrM_hi3A)
46. Demoly P, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol 2016;137:2, 444-451.
47. Okubo K, et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2016; article in press.
48. Nolte H, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2016; article in press.
49. Varney VA, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin Exp Allergy 2003; 33:1076-1082.
50. Tabar AI, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with Dermatophagoides pteronyssinus. J Allergy Clin Immunol 2005; 116,1: 109-118.
51. Tabar AI, et al. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol 2011; 127,1:57-63.
52. Public Assessment Report. Amitend, 12 SQ-HDM oral lyophilisate, allergen extract from house dust mite. Paul-Ehrlich-Institut, Federal institute

for vaccines and biomedicines. DE/H/1951/001/MR. 28 March 2017.

53. Canonica GW, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organisation (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
54. Allergenic Products Advisory Committee (APAC) meeting, December 12, 2013. US Food and Drug Administration: 2013.
55. Pichler CE, et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997;52: 274-283.
56. Pichler CE, et al. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001; 56: 301-306.
57. Wilson AM, et al. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systemic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004; 116: 338-44.
58. EMA. SmPC Alutard SQ-huisstofmijten (Alutard®), suspensie voor injectie 100-100,000 SQ/E/ml, januari 2014. URL: [db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h16469.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h16469.pdf)
59. Brozek JL, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126,3: 466-476.
60. Meltzer EO. Evaluating rhinitis, rhinomanometric and cytologic assessments. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82: 900-8.
61. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1494–1501.
62. Zorginstituut Nederland. CFH-rapport 08/21 Allergenen, vastgesteld in de CFH-vergadering van 22-09-2008, URL: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/rapport/2008/09/22/allergenen-bij-door-immunoglobuline-e-gemedieerde-allergieen/Allergenen+bij+door+immunoglobuline+E+gemedieerde+allergie%C3%ABn.pdf>



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Demoly et al. 2015	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie.	N= 992 (-115)	Volwassen tussen de 18 en 65 jaar met matige tot ernstige huisstofmijt-geïnduceerde allergische rhinitis (met of zonder astma en conjunctivitis) ondanks het gebruik van allergie-onderdrukkende farmacotherapie. Zie legenda punt 6.	Elke patiënt was willekeurig toebedeeld voor het ondergaan van therapie met één van de actieve dosissen ( <b>6 of 12 SQ-HDM/ Acarizax®</b> ) of voor behandeling met placebo, dagelijks 1 tablet sublinguaal. Gebruik van geneesmiddelen tegen allergische rhinitis en/of conjunctivitis, verstrekt door ALK, was toegestaan.	Primaire uitkomstmaat: de gemiddelde 'Total combined rhinitis score (TCRS <sup>1</sup> )' over de laatste 8 weken van behandeling. Secundaire uitkomstmaten: Disease-specific quality of life, door middel van de 'rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire with standardised activities' (RQLQ <sup>2</sup> ); Immunologische parameters (nog te publiceren); Negatieve bijwerkingen.	
Nolte et al. 2016	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III trial uitgevoerd in 182 klinieken in de Verenigde Staten en Canada.	N=1482	Inclusiecriteria: 12 jaar of ouder, met tenminste 1 jaar HDM-geïnduceerde AR/C die behandeling vereiste; Patiënten met gecontroleerde astma (FEV <sub>1</sub> ≥80%) die max. een medium dosis ICS per dag nodig hadden werden toegelaten in de trial; Positieve huidpriktest tegen D pteronyssinus of D farinae; Specifiek IgE level van tenminste 0,7 kUa/L tegen D pteronyssinus of D farinae; Rhinitis daily symptom score (DSS) van 6 of meer, of 5 of meer waarvan 1 symptoom ernstig, op tenminste 5 van de 7 dagen achterelkaar. Exclusiecriteria: - Onstabiele of ernstige astma - Symptomatische seizoensgebonden AR/C	Dagelijks een <b>12 SQ-HDM SLIT-tablet (Acarizax®)</b> of placebo voor ongeveer 52 weken. De eerste toediening vond plaats in klinische setting met 30 minuten observatie van medische staf. Daarna vond dagelijks thuis toediening plaats. Open-label symptoom bestrijdende geneesmiddelen werden verstrekt voor de 8 weken durende 'assessment periode'. Zie legenda punt 7.	Primaire uitkomstmaat: de gemiddelde total combined rhinitis score (TCRS <sup>1</sup> ) gedurende de laatste 8 weken van behandeling. Secundaire uitkomstmaten: Gemiddelde gedurende laatste 8 weken van behandeling: rhinitis dagelijkse symptoomscore (DSS); rhinitis medicatiescore (DMS); Totale gecombineerde score (TCS); som van rhinoconjunctivitis DSS en rhinoconjunctivitis DMS <sup>3</sup> . 'Exploratory endpoints': AR/C symptomen gemeten door de 'visual analog scale' (VAS); Astma Daily Symptom Score'; Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire <sup>2</sup> met gestandaardiseerde activiteiten voor ≥12 jarigen (RQLQ[S] 12+); HDM-specifiek IgE en IgG4 levels tijdens run-in, week 4, week 20 en laatste week van behandeling.	



Okubo et al. 2016	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, parallelgroep fase III trial uitgevoerd onder Japanse patiënten.	N= 946	Volwassenen en adolescenten (12-64) met matig tot ernstige HDM-geïnduceerde AR (AR symptoomscore van tenminste 7 op ten minste 7dagen van de 14dagen run-in periode zonder symptomatische bestrijding), gediagnostiseerd d.m.v. positieve nasale provocatietest en een positieve specifieke IgE level tegen D pteronyssinus, D farninae, of beide (HDM-specifiek IgE $\geq$ 3,5kU/L) met tenminste een geschiedenis van 1 jaar medicatiegebruik tegen AR. Exclusiecriteria: Patiënten met medische historie van astma, inclusief gebruik van astmamedicatie, astma exacerbatie of beide, in de afgelopen 2 jaar.	Dagelijkse behandeling met de <b>SQ-HDM SLIT tablet (Acarizax®)</b> dosis 10,000 Japanese allergy units (JAU) (gelijk aan 6 SQ-HDM) of 20,000 JAU (12 SQ-HDM) of placebo (1:1:1). Voor de behandeling van ondragelijke symptomen van AR of conjunctivitis werd anti-allergie farmacotherapie verstrekt door de sponsor. Preventief gebruik was niet toegestaan. Zie legenda punt 8.	Primaire uitkomstmaat: de total combined rhinitis score (TCRS <sup>1</sup> ), de som van de rhinitis symptomen en de medicatiescores; range 0-24. Secundaire uitkomstmaten: - de Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (JRQLQ) in week 4, 28, 44 en 52. - HDM-specifieke IgE en IgG4 levels - Ongunstige effecten ten gevolge van de behandeling.	<u>Commentaar/Bias:</u> Uitgevoerd in Japanse populatie.
Varney et al. 2003	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial.	N= 36	Patiënten met problematische klinische symptomen van matige tot ernstige huisstofmijtgeïnduceerde perenniale allergische rhinitis ondanks standaard therapie en voorzorgsmaatregelen. Milde astma was toegestaan mits onder controle. Zie legenda punt 9.	<b>Alutard®-SQ</b> extract voor D. pteronyssinus, of placebo met histamine. Patiënten ontvingen 2 keer per week een subcutane injectie met oplopende dosering, totdat de dosis van 100,000 SQ-U werd bereikt na 8 tot 10 weken, daarna werden maandelijks onderhoud injecties van 100,000 SQ-U gegeven.	Symptoom- en medicatie dagboek scores na 12 maanden behandeling <sup>4</sup> .  Huidpriktest titratie scores (direct) na 12 maanden behandeling.	
Tabar et al. 2005	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde 1 <sup>e</sup> jaar van prospectieve fase IV studie.	N=239	Patiënten tussen 5 en 45 jaar gediagnosticeerd met matig tot ernstige AR en/of astma door D. pteronyssinus.	<b>Alutard®-SQ SCIT</b> behandeling volgens conventioneel of geclusterd plan tijdens opbouwende fase naar 100,000 SQ-U.	Rhinitis score <sup>5</sup> Medicatie score Visual analogue scale scores	
Tabar et al. 2010	5-jarige, prospectieve fase IV follow-up studie. Dubbelblind voor het eerste jaar.	N=215	Patiënten tussen 5 en 45 jaar gediagnosticeerd met matig tot ernstige AR en/of astma door D. pteronyssinus.	2 of 4 extra jaren <b>SCIT-behandeling tegen D. pteronyssinus (Alutard®, ALK-Abello)</b>	Rhinitis score <sup>5</sup> Visual analogue scale scores RQLQ <sup>2</sup>	<u>Commentaar/Bias:</u> Geen placebo, alleen controle groep

## Legenda

Afkortingen: AR: allergische rhinitis, SQ: standard quality, HDM: house dust mite, SCIT: subcutane immuuntherapie, SLIT: sublinguale immuuntherapie

- 1) TCRS: total combined rhinitis score; de som [range, 0-24] van de allergische rhinitis 'daily symptom score' [0-12], de allergische rhinitis 'daily medication score' [0-12]. De allergische rhinitis daily symptom\* score bestaat uit 4 categorieën (loopneus, verstopte neus, niezen, jeuk van de neus) waarvoor een score tussen 0 en 3 gegeven kan worden naar mate van de ernst van de klachten. De allergische rhinitis medication score\*\* bestaat uit twee categorieën; het gebruik van antihistaminica en nasale steroïden spray.
- 2) RQLQ: rhinoconjunctivitis; quality of life questionnaire; verschillende domeinen apart gescoord worden op mate van ernst; slaapkwaliteit, dagelijkse activiteiten, emoties, oogsymptomen, neussymptomen, andere symptomen en praktische problemen. Samengenomen vormen deze domeinen de 'overall' RQLQ score
- 3) Combined conjunctivitis score: som [range, 0-14] van conjunctivitis score (rode/jeuk ogen:0-3, waterige ogen:0-3) en conjunctivitis medicatie score (antihistamine orale:0-2, oculaire: 0-6)
- 4) Total nasal score: Dmv een dagboek werd vooraf de studie en achteraf voor 4 weken de ernst van neusklachten (niezen, loopneus, jeuk en verstopping) gescoord op een schaal van 0 tot 3, met 0= geen symptomen, 1=mild, 2=matig, 3=ernstig. Een totale 4-week score voor elk symptoom werd berekend. De maximaal haalbare score was 21 voor elk symptoom, de som van uitkomsten is de Total nasal score.
- 5) Rhinitis score: de ernst van rhinitis gemeten door gecombineerde schalen voor symptomen (0-12 punten) en medicatiegebruik (0-2 punten) zoals gepubliceerd door Meltzer [60].
- 6) Data over de rhinitis symptomen en medicatiegebruik werden verzameld tijdens de baseline periode om ernst van de allergie te bevestigen. Matige tot ernstige huisstofmijtallergie werd gedefinieerd door een 'Daily Total Rhinitis Symptom score' van tenminste 6 of een score van tenminste 5 met 1 ernstig symptoom gedurende tenminste 8 dagen van de 15-daagse baselineperiode. Gebruik van medicatie voor de behandeling van AR moest zijn bijgehouden voor tenminste 8 dagen van de 15-daagse baselineperiode. Patiënten met astma met een medicatiebehoefte moesten 400ug of minder budesonide of equivalent middel gebruiken.
- 7) Patiënten werden geïnstrueerd om toestemming te vragen van de kliniek vooraf aan het gebruik. Een totale symptoomscore van 4 of meer, of persistente oogsymptomen waren vereist voordat toestemming voor gebruik van medicatie werd gegeven. Bij randomisatie werd epinephrine voor zelfinjectie werd versterkt, te gebruiken in geval van een anafylactische reactie.
- 8) Eerste dosis toediening werd uitgevoerd in klinische setting met 30 minuten supervisie na inname. Patiënten werd gevraagd de tablet 1 minuut in de mond te houden alvorens de oplossing door te slikken.
- 9) Dagboek opdrachten over symptomen en medicatie gebruik bevestigden ernst en therapietrouw. Positieve huidpriktest tegen de gebruikte immunotherapie (diameter reactie 5mm of meer). Tenslotte een late-fase reactie van 10mm of meer tegen 45 biological units van intradermale *D. pteronyssinus*.

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Pichler et al, 1997 [55] Alutard®	Studie naar tolerabiliteit en efficiency van specifieke immunotherapie met mijtexttracten in patiënten met bewezen allergie tegen huisstofmijt. Trial is voornamelijk gericht op verminderen van bronchiale hyperreactiviteit, niet op allergische rhinitis. Uitkomstmaten zijn niet conform de CHMP richtlijn. Uitkomstmaten zijn niet conform de CHMP richtlijn.
Pichler et al, 2001 [56] Alutard®	Studie naar tolerabiliteit en efficiency van specifieke immunotherapie met mijtexttracten in patiënten met bewezen allergie tegen huisstofmijt. Lage patiënten aantallen, follow-up van bovenstaande.
P003 studie, Nolte et al 2015 [61] Acarizax®	Studie was ontworpen als dosis-respons studie, fase II, in patiënten met allergische rhinitis/rhinoconjunctivitis met of zonder astma.

## Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG, [44]	23-04-2017	Samenvatting van de productkenmerken Acarizax®
EMA / CBG [52]	28-04-2017	European Public Assessment Report (EPAR) Amitend®
EMA / CHMP [45]	20-11-2008	Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases
NHG [25]	27-09-2011	Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis
NVALT [27]	06-10-2006	Richtlijn Respiratoire allergie
ARIA [1,20,59]		Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA), versies 2001, 2008, 2010



Budget impact analyse van de 12 SQ-HDM  
SLIT-tablet (Acarizax®) bij de behandeling  
van aanhoudend matige tot ernstige  
allergische rhinitis door huisstofmijt

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        13 juli 2017  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016103071
Volgnummer	2016123032
Contactpersoon	mevr. P. Pasman, plv. secretaris WAR CG +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Marktpenetratie & overzicht aannames—9
<b>3</b>	<b>Budget impact analyse—11</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—15</b>





## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als sublinguaal toegediend allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

De aanvrager claimt een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van de parenteraal toegediende allergeenextracten (Alutard SQ® huisstofmijten en Depothal® huisstofmijten). Clustering met deze preparaten is niet mogelijk vanwege de andere toedieningsvorm.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Sublinguaal toegediend allergeenextract van huisstofmijten (Acarizax®) is geregistreerd voor volwassen en adolescente patiënten (12-65 jaar) met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt ondanks het gebruik van symptomatische medicatie, gediagnosticeerd op basis van klinisch relevante klachten waarbij de diagnose is gesteld op basis van een positieve huidpriektest en/of specifieke IgE-test op huisstofmijt.<sup>1</sup>

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Er zijn al diverse soorten immunotherapie tegen huisstofmijt op de markt.<sup>2</sup> Slechts twee daarvan zijn geregistreerd en worden vergoed: Alutard SQ® en Depothal®, beiden toegediend via subcutane injectie. De geregistreerde indicatie van deze twee middelen is iets breder dan die van Acarizax® omdat zij ook geregistreerd zijn voor astma ten gevolge van huisstofmijtenallergie indien ondanks allergeeneliminatie met de voorgeschreven medicatie, de astma symptomen niet afdoende bestreden kunnen worden. De NHG standaard geeft aan dat het overgrote deel van de patiënten met astma ook allergische rhinitis heeft.<sup>3</sup>

In Nederland zijn ook enkele niet-geregistreerde allergeenextracten van huisstofmijten beschikbaar (ook sublinguale middelen). Deze middelen zijn nooit in het GVS opgenomen geweest. In 2008 is al door de minister besloten dat deze middelen alleen nog voor vergoeding in aanmerking zouden komen wanneer zij zouden worden opgenomen in het GVS. Per 1 januari 2014 zijn de zorgverzekeraars daadwerkelijk opgehouden met de vergoeding van de allergeenextracten die niet in het GVS zitten.



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

In Nederland worden de laatste jaren steeds minder mensen behandeld met allergeenextracten.<sup>2</sup> Zo waren er in 2010 in totaal nog ruim 25.000 gebruikers, en in 2015 nog maar ongeveer 5700. Een deel van deze daling valt toe te schrijven aan het besluit van de overheid en de zorgverzekeraars om alleen nog geregistreerde middelen te vergoeden. Er is echter ook een daling waarneembaar in het gebruik van de wel geregistreerde middelen - bij huisstofmijt zijn dit de middelen Alutard SQ® en Depothal®.

#### 2.1.1 Substitutie

De GIP databank<sup>2</sup> bevat gegevens over het gebruik en de kosten van allergeenextracten van huisstofmijten. De meest recente gegevens komen uit 2015. Wanneer de omzet van alle allergeenextracten van huisstofmijten in 2015 bij elkaar opgeteld wordt, komt deze op ongeveer €1,3 miljoen. Het gaat daarbij om maximaal ongeveer 1700 gebruikers.

Er kan substitutie berekend worden met subcutaan toegediende immuuntherapie met huisstofmijten (Alutard SQ® en Depothal®). Alutard SQ® heeft met een marktpenetratie van 93% een dominante positie op de markt. In deze budget impact analyse is er daarom voor gekozen om Depothal® verder buiten beschouwing gelaten. Acarizax® is precies even duur als Alutard SQ®. Zelfs wanneer alle huidige gebruikers zouden switchen van Alutard SQ® naar Acarizax®, zal dit niet tot meerkosten leiden. De budget impact van de vergoeding van Acarizax® zal daarom hoogstwaarschijnlijk zeer beperkt zijn.

#### 2.1.2 Extra patiënten

De enige manier waarop Acarizax® tot meerkosten leidt, is wanneer er een groep patiënten is die nu geen allergeenextract gebruikt, maar straks wel Acarizax® zal gaan gebruiken. Een mogelijke reden hiervoor is het gebruiksgemak: Acarizax® wordt sublinguaal in de thuissituatie toegediend in plaats van subcutaan in een kliniek.

Op dit moment zijn er al meerdere sublinguale allergeenextracten van huisstofmijten op de markt (o.a. Oralgen®, Slit-one® en Staloral®). Sinds 2015 worden deze middelen echter niet meer vergoed en het gebruik ervan is daarom ook flink afgenomen (van ruim 4000 gebruikers in 2013 naar ongeveer 100 gebruikers in 2015). Interessant genoeg steeg in deze jaren het aantal gebruikers van de geregistreerde subcutane middelen Alutard SQ® en Depothal® niet. De aanvrager geeft aan dat dit vooral komt doordat artsen veel terughoudender zijn geworden in het voorschrijven van allergeenextracten. Voorheen werden de ongeregistreerde sublinguale middelen door huisartsen als onschuldig en veilig gezien, en de drempel om ze voor te schrijven was laag. In de NHG standaard<sup>3</sup> staat nu echter geschreven dat subcutane immunotherapie bij voorkeur alleen in een ziekenhuissetting moet worden gestart. Ter ondersteuning toont de aanvrager ook data omtrent het gebruik van allergeenextracten van graspollen. Hier is te zien dat ook de sublinguale geregistreerde middelen steeds minder worden gebruikt. Zelfs nadat de ongeregistreerde sublinguale allergeenextracten van graspollen niet meer vergoed werden, vond er geen stijging plaats in het gebruik van het geregistreerde (sublinguale) middel Grazax®. Kortom, bovenstaande argumenten maken het onwaarschijnlijk dat er een zeer grote groep 'wachtende' patiënten is die op dit

moment geen immunotherapie tegen huisstofmijt gebruikt, maar straks wel Acarizax® zal gaan gebruiken. Volgens de aanvrager zijn dit zelfs alleen patiënten met prikangst.

In deze budget impact analyse wordt er een schatting gemaakt van deze groep mogelijk 'wachtende' patiënten. Deze schatting is gebaseerd op het totale aantal huidige patiënten die immunotherapie tegen huisstofmijt gebruiken (ongeveer 1700 patiënten). Als het alleen zou gaan om patiënten met prikangst verwacht het Zorginstituut dat er waarschijnlijk maximaal 10% extra patiënten zijn (170) die zullen starten met Acarizax®. Dit wordt gezien als een lage schatting. Het Zorginstituut maakt ook een hoge schatting omdat het mogelijk is dat het algemene gebruiksgemak voor een grotere groep patiënten een reden zal zijn om wel Acarizax® en geen Alutard SQ® of Depothal® te gebruiken. Bij deze hoge schatting wordt uitgegaan van 50% extra patiënten: (50% x 1700=) 850 patiënten. Deze groep van 850 patiënten omvat ook de patiënten met prikangst.

Voor een maximaal scenario worden bovenstaande patiëntenaantallen voor de komende 3 jaar stabiel gehouden. Er wordt uitgegaan van een oplopende marktpenetratie van 30/60/100% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na opname van het middel in het GVS.

## 2.2 Substitutie

Zie hierboven bij punt 1.1.1

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### Dosering

De aanbevolen dosering voor Acarizax® is 1 smelttablet à €2,87 per dag. Er wordt uitgegaan van een 3 jaar durende behandeling. De kosten per jaar komen daarmee op  $365 \times €2,87 = €1.047,55$ .

Zoals hierboven aangegeven kan er substitutie van Alutard SQ® berekend worden. Wanneer een patiënt start met het gebruik van Alutard SQ®, zal hij/zij eerst een instelkuur moeten volgen. Het Zorginstituut gaat hier uit van een instelkuur van 15 weken à €419, waarbij de patiënt iedere week een injectie krijgt. Vervolgens stapt de patiënt over op de onderhoudskuur. Het interval tussen de injecties wordt in het begin telkens verlengd met 1 week, zodat de patiënt uiteindelijk iedere 4 à 6 weken een injectie krijgt. In deze budget impact analyse wordt uitgegaan van een interval van 4 weken, omdat er ook in de NHG standaard<sup>3</sup> wordt uitgegaan van een maandelijks behandeling met immunotherapie bij allergische rhinitis.

Alutard SQ® wordt verkocht in flacons van 5ml à € 378,50, waarmee 5 keer behandeld kan worden à €75,70 per injectie.

Samengevat behandelingschema Alutard SQ® (zie ook tabel 2):

Jaar 1: instelkuur van 15 weken à €419, vervolgens de onderhoudskuur. Het interval van de onderhoudskuur wordt steeds met 1 week verlengd tot een interval van 4 weken is bereikt. Dit betekent dat de patiënt in het eerste jaar voor de onderhoudskuur 10 injecties à €75,70 krijgt.

Jaar 2 & 3: onderhoudskuur: elke 4 weken een injectie à €75,70. Dit komt per jaar neer op  $52/4 = 13$  injecties à €75,70.

Zie tabel 1 voor de totale kosten per jaar en per dag voor zowel Acarizax® als Alutard SQ®. De gemiddelde kosten voor Alutard SQ® (gemiddeld over 3 jaar)

komen daarmee op:  $(€3,22 + €2,70 + €2,70)/3 = €2,87$  per dag en €1047,55 per jaar (zie tabel 2). De kosten van Acarizax® en Alutard® zijn daarmee precies gelijk.

In deze budget impact analyse worden de kosten berekend vanaf 1 juli 2017. De behandelkosten per patiënt worden daarom voor het jaar 2017 gehalveerd.

**Tabel 1: Kosten, per jaar en per dag, voor de behandeling met Alutard SQ® en Acarizax®.**

Jaar	Kosten instelkuur	Aantal injecties vervolgkuur à €78,70	Totale kosten per jaar	Gemiddelde kosten per dag
<b>Alutard SQ®</b>				
1	€ 419,00	10	€ 1.176,00	€ 3,22
2	-	13	€ 984,10	€ 2,70
3	-	13	€ 984,10	€ 2,70
Gemiddelde dagkosten over 3 jaar				<b>€ 2,87</b>
<b>Acarizax®</b>				
1	-		€ 1.047,55	€ 2,87
2	-		€ 1.047,55	€ 2,87
3	-		€ 1.047,55	€ 2,87
Gemiddelde dagkosten over 3 jaar				<b>€ 2,87</b>

#### 2.4 Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Artsen zijn de afgelopen jaren veel terughoudender geworden in het voorschrijven van allergeenextracten.
- Er zijn 170 patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis met prikangst die nu geen subcutane behandeling krijgen, maar straks wel Acarizax® zullen willen gaan gebruiken.
- Er zijn 850 patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis die vanwege het gebruiksgemak (ofwel vanwege prikangst – ofwel in algemene zin) nu geen subcutane behandeling krijgen, maar straks wel Acarizax® zullen willen gaan gebruiken.
- Patiënten kiezen bij de behandeling met Alutard SQ® voor een instelkuur van 15 weken.
- Gemiddeld krijgt de patiënt eens in de 4 weken een vervolginjectie.
- Therapietrouw van 100%.
- Oplopende marktpenetratie van 30/60/100% in de eerste 3 jaar.



### 3 Budget impact analyse

Tabel 2 bevat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer Acarizax® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie volwassen patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Aangezien Acarizax® precies even duur is als Alutard SQ® zullen de huidige gebruikers van Alutard SQ®, die mogelijk switchen naar Acarizax®, per definitie niet voor meerkosten zorgen. In tabel 2 zijn daarom dan ook alleen de patiënten opgenomen die nu niet behandeld worden met immunotherapie tegen huisstofmijt en die dus mogelijk voor meerkosten zorgen. Hierbij is substitutie dus niet aan de orde. N.b. de totale omzet van Alutard SQ® en Depothal® was in 2015 minder dan €1,3 miljoen.

**Tabel 2: Raming van de totale meerkosten van de toevoeging Acarizax® aan het behandelarsenaal voor volwassen patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt.**

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Kosten per patiënt per jaar	Totale kosten/jaar Acarizax®
<b>a) lage schatting</b>				
2017	30%	170	€ 524*	€ 26.713
2018	60%	170	€ 1.048	€ 106.850
2019	100%	170	€ 1.048	<b>€ 178.084</b>
<b>b) hoge schatting</b>				
2017	30%	850	€ 524*	€ 133.563
2018	60%	850	€ 1.048	€ 534.251
2019	100%	850	€ 1.048	<b>€ 890.418</b>

\* Deze budget impact analyse rekt vanaf juli 2017, daarom zijn de behandelkosten voor dit jaar gehalveerd.

De financiële consequenties voor het budgettaire kader zorg (BKZ) zijn door het Zorginstituut niet berekend omdat hier onvoldoende gegevens voor zijn. De verwachting is dat opname van Acarizax® leidt tot besparing op het BKZ. Het gebruik van Acarizax® kan namelijk vrij snel zonder medische supervisie plaats vinden, terwijl de toediening van Alutard SQ® en Depothal® meestal door een arts gedaan wordt. De aanvrager geeft aan dat voor alle patiënten die zullen overstappen van een subcutaan middel naar Acarizax® een besparing zal optreden van ongeveer €400 per patiënt per jaar. Dit is echter wel een vrij grove schatting. Vanwege de vele verschillende manieren waarop de toediening van subcutane immunotherapie tegen huisstofmijt in het ziekenhuis gedeclareerd kan worden (o.a. via verschillende specialismen) is het op dit moment niet mogelijk om een goede berekening te maken van de mogelijke besparingen. Wanneer uitgegaan wordt van de besparingen per patiënt per jaar zoals berekend door de aanvrager (€400), en de aanname wordt gedaan dat alle 1700 patiënten die momenteel behandeld worden met subcutane immunotherapie tegen huisstofmijt zullen overstappen naar



Acarizax®, dan komt de totale mogelijke besparing uit op: 1700 patiënten x €400 = €680.000 per jaar.

## 4 Conclusie

In deze budget impact analyse is een berekening gemaakt van de potentiële meerkosten van de vergoeding van Acarizax® bij volwassen patiënten met aanhoudend matige tot ernstige allergische rhinitis door huisstofmijt. Belangrijk om hierbij op te merken is dat de prijs van het sublinguale middel Acarizax® gelijk is aan de prijs van de subcutane geneesmiddelen die op dit moment bij deze patiënten worden ingezet (o.a. Alutard SQ®). Zelfs wanneer Acarizax® dus de volledige (huidige) markt zou overnemen, leidt dit niet tot meerkosten. Alleen de patiënten die nu niet met subcutane immuuntherapie behandeld worden, maar straks vanwege het gebruiksgemak wel met Acarizax® behandeld zullen willen worden, zorgen voor meerkosten.

In deze budget impact analyse is een lage en een hoge schatting gemaakt van de omvang van deze 'wachtende' patiëntengroep. Bij de lage schatting wordt alleen uitgegaan van patiënten met prikangst, bij de hoge schatting wordt er vanuit gegaan dat er een grotere groep patiënten is die wel een sublinguale behandeling zal willen krijgen maar geen subcutane behandeling.

Rekening houdend met een gelijke therapeutische waarde van Acarizax® ten opzichte van de reeds in het GVS opgenomen middelen Depothal® en Alutard SQ®, een gelijke prijs van Acarizax® en Alutard SQ® en een marktpenetratie van 100%, zal opname op lijst 1B van het GVS van Acarizax® gepaard gaan met geschatte totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €0,2 en €0,9 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na opname in het GVS. Deze spreiding reflecteert de onzekerheid in het aantal patiënten dat nu geen subcutane immunotherapie gebruikt, maar vanwege het gebruiksgemak wel Acarizax® zal gaan gebruiken (zie lage en hoge schatting hierboven).

Waarschijnlijk zullen er ook besparingen optreden omdat de toediening van Acarizax®, in tegenstelling tot Alutard SQ®, zonder medische supervisie plaats kan vinden. Deze besparing kan mogelijk oplopen tot ongeveer €0,7 miljoen per jaar. Dit is echter een zeer grove schatting, uitgevoerd door de aanvrager, waardoor de mogelijke besparingen op dit moment nog erg onzeker zijn.

Tot slot bestaat er onzekerheid over de mogelijke verdere daling van het aantal gebruikers van huisstofmijtallergenen. De budget impact zou daarom in de toekomst lager kunnen uitvallen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 juni 2017.*



## 5 Referenties

1. SmPC Acarizax®, 2015.
2. [www.gip databank.nl](http://www.gip databank.nl), geraadpleegd mei 2017.
3. NHG-standaard allergische en niet-allergische rhinitis