

# Økonomisk evaluering af tabletbaseret vaccine mod høfeber i Danmark

Cand.oecon. Peter Bo Poulsen, professor Kjeld Møller Pedersen, cand.polit. Jens Christensen & cand.scient.oecon. Ulrik Vestenbæk

MUUSMANN Research & Consulting, Kolding  
Syddansk Universitet Odense,  
Institut for Sundhedstjenesteforskning Sundhedsøkonomi, og  
ALK-Abelló, Hørsholm

## Resume

**Introduktion:** Høfeber (allergisk rinokonjunktivitis) er hyppigt forekommende, og 12% af den voksne danske befolkning har græspolleninduceret høfeber. Symptomatisk medicinsk behandling er den traditionelle behandling, mens immunterapi med en længerevarende forebyggende effekt er et alternativ. Grazax smeltetablet er en ny tabletbaseret vaccine mod græspolleninduceret høfeber. Formålet med studiet er at undersøge omkostningseffektiviteten af den tabletbaserede immunterapi ved græspolleninduceret høfeber i Danmark.

**Materiale og metoder:** Baseret på en prospektiv dataindsamling i forbindelse med et klinisk studie af data vedrørende omkostninger og kvalitetsjusterede leveår (QALY) for 493 patienter er tabletbaseret vaccine blevet sammenlignet i en cost utility-analyse (samfundsmæssigt perspektiv) med symptomatisk behandling. Analysen er baseret på tre års immunterapibehandling efterfulgt af seks års vedvarende effekt.

**Resultater:** Der blev vundet signifikant flere QALYs med den tabletbaserede vaccine (0,9799) end med symptomatisk behandling (0,9567) svarende til 0,19 ekstra QALYs på ni år. Vaccination mod høfeber med tabletbaseret vaccine koster 34.498 kr. i et ni-årigt sigte. Omkostningen pr. ekstra QALY, der opnås med tabletbaseret vaccine, er 52.646 kr. (134.105 kr. – kun direkte omkostninger). Disse resultater ligger under de uofficielle grænser for, hvad en QALY maksimalt bør koste.

**Konklusion:** Analysen viste, at tabletbaseret immunterapi til behandling af græspolleninduceret høfeber resulterer i højere livskvalitet, og at der er tale om en omkostningseffektiv behandling.

Høfeber (allergisk rinokonjunktivitis), der er en overfølsomhedsreaktion på luftbårne stoffer, der angriber de øvre luftveje, er en hyppigt forekommende sygdom. Prævalensen har været kraftigt stigende, og i dag er 17,8-20,6% af den danske befolkning over 16 år allergikere [1]. Baseret på europæiske erfaringer, hvor 52% har høfeber på grund af græspollen [2], berøres 12% af den voksne danske befolkning af sygdommen. Omkring 38% af patienterne med høfeber har astma, og omvendt lider 60-78% af astmapatienterne af høfeber – også karakteriseret som »en luftvej – en sygdom« [3]. Høfeber og astma er således betydelige byrder for samfundet.

I en cost of *illness*-analyse har man beregnet de årlige astmaudgifter i Danmark til 1,9 mia. kr., hvoraf 1,1 mia. kr. er direkte omkostninger (medicin, lægehjælp og hospitalsbehandling), mens resten er indirekte omkostninger, dvs. tabt produktion [4] på grund af sygefravær m.m. Danske opgørelser findes ikke for høfeber.

Den anbefalede behandling af høfeber afhænger af symptomer, sygdommens sværhedsgrad og hyppighed [5]. Som det første skal eksponering mod allergenet forsøges undgået. Symptomatisk behandling med f.eks. antihistaminer er en mulighed ved milde symptomer [5]. Derudover kan der anvendes kortikosteroider, cromoner eller detumescerende næsespray/dråber [5]. Symptomatisk medicin bruges alene til symptomlindring og har ingen længerevarende effekt. Fortsætter symptomerne, skal immunterapi overvejes [5].

Man har i flere kliniske studier dokumenteret symptomlindring det første år efter, at behandling med immunterapi er initieret, efterfulgt af en længerevarende forebyggende effekt [6, 7]. I Danmark gives immunterapibehandling i dag udelukkende som subkutane injektioner og er primært rettet mod patienter med sværere symptomer. WHO anbefaler, at immunterapi gives over 3-5 år [8].

Grazax smeltetablet er en ny tabletbaseret vaccine mod græspolleninduceret høfeber. Den tabletbaserede vaccine har i kliniske studier vist sig at være effektiv til behandling af høfeberpatienter med middel til svære symptomer [9, 10]. Behandlingen er brugervenlig – den første tablet skal indtages hos lægen mindst otte uger før pollensæsonen, hvorefter tabletterne kan tages hjemme. Det anbefales, at allergitablerne tages hver dag i tre år, hvorefter det forventes, at patienten har opbygget vedvarende immunologisk tolerans mod græspollen.

Den forbedrede kliniske effekt, der er forbundet med tabletbaseret immunterapi i forhold til symptomatisk behandling, har økonomiske konsekvenser for sundhedsvæsen og samfund, hvilket bør undersøges i en økonomisk evaluering.

Formålet med nærværende studie er at undersøge omkostningseffektiviteten af den tabletbaserede immunterapi mod græspolleninduceret høfeber set i forhold til traditionel behandling med symptomlindrende medicin i Danmark.

## Materiale og metoder

Den prospektive økonomiske evaluering af tabletbaseret vaccine er gennemført i forbindelse med et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk studie, hvor 316 patienter fik tabletbaseret vaccine, og 318 patienter fik placebo i pollensæsonen 2005 [10]. Begge grupper havde adgang til på forhånd defineret symptomatisk medicin, hvorfor placeboar-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

**Tabel 1.** Resurseforbrug i pollensæsonen for den gennemsnitlige patient, der får tabletbaseret vaccine mod høfeber, sammenlignet med resurseforbrug ved symptomatisk behandling.

	Tabletbaseret vaccine				Symptomatisk behandling			
	n	gennemsnit	SD	andel med intet forbrug, besøg,%	n	gennemsnit	SD	andel med intet forbrug, besøg,%
<i>Besøg</i>								
Egen læge . . . . .	–	1 <sup>a</sup>	–	–	–	1,8-3,2 <sup>b</sup>	–	–
Ekstra besøg egen læge . . . . .	213	0,05	0,222	94,8	212	0,06	0,294	94,8
Skadestue . . . . .	213	0,005	0,069	99,5	212	0,005	0,069	99,5
<i>Symptomatisk medicin</i>								
Loratadin <sup>c</sup> . . . . .	245	12,2	17,80	36,7	248	17,9	19,35	25,4
Budesonid <sup>d</sup> . . . . .	245	15,2	35,02	60,8	248	26,6	45,63	42,3
<i>Astmamedicin</i>								
Salbutamol . . . . .	245	3,6	17,25	87,3	248	2,5	9,04	84,3
Fluticason . . . . .	245	1,1	8,08	96,3	248	2,1	12,72	94,0
<i>Produktionstab</i>								
Arbejdsfravær, timer <sup>e</sup> . . . . .	214	1,14	6,09	87,9	212	3,85	13,35	75,5
Reduceret produktivitet, timer <sup>f</sup> . . . . .	–	2,55	–	–	–	8,51	–	–

SD = standardafvigelse.

a) Et standardbesøg om året er antaget for gruppen, der får tabletbaseret vaccine, fordi den første tablet i sæsonen skal indtages hos patientens egen læge eller allergispecialist.

b) EFA [16].

c) Loratadin:  $p = 0,001$  (t-test).

d) Budesonid:  $p = 0,002$  (t-test).

e) Mistede arbejdstimer (arbejdsfravær):  $p = 0,007$  (t-test).

f) Mistede arbejdstimer (reduceret produktivitet) ifølge [13], der fandt, at produktionstab pga. reduceret produktivitet var 2,24 gange højere end det produktionstab, der skyldtes decideret arbejdsfravær.

men udgør alternativet med symptomatisk behandling i analysen. Den økonomiske evaluering er designet som en *cost utility*-analyse, hvor omkostninger sammenholdes med den sundhedsmæssige effekt udtrykt i form af kvalitetsjusterede leveår (QALY). Med QALY måler man patientens sundhedsrelaterede livskvalitet på en skala fra 0 (svarende til død) til 1 (svarende til fuldt rask) [11]. I princippet vurderes såvel den øgede sundhed, patienterne opnår i et almindeligt kalenderår, og evt. forøget levetid. Brugen af QALY muliggør sammenligning af sundhedsydelser, der øger livskvalitet, længde af liv eller begge.

Med et nordeuropæisk udgangspunkt er analysen baseret på prospektive omkostnings- og QALY-data fra de 493 af de 634 patienter i det kliniske studie, der kom fra Danmark, Sverige, England, Tyskland og Holland. Patienter fra disse lande er udtrukket på grund af større overensstemmelse i omkostninger, sundhedssystemer, sygdomsbyrde og behandlingspraksis ved høfeber i landene. På grund af stikprøvestørrelsen var det ikke muligt kun at tage udgangspunkt i Danmark.

Den økonomiske evaluering er gennemført ud fra et samfundsmæssigt perspektiv, dvs. alle omkostninger er medtaget, uanset hvem der afholder dem; patienten, offentlige kasser osv. Der er indsamlet patientspecifikke data i det kliniske studie for symptomlindrende medicin (loratadin og budesonid), astmamedicin (salbutamol og fluticason), lægebesøg, skadestuebesøg og produktionstab i form af sygefravær fra arbejde. Disse data er rapporteret i pollensæsonen ved brug af dagbøger i det kliniske studie. Ud over de lægebesøg, der blev registreret i det kliniske studie, er det årlige antal lægebesøg for en patient, der ikke har fået immunterapi, opgjort via en europæisk undersøgelse [12].

Opgørelse over produktiviteten i de timer, patienten var på arbejde i pollensæsonen, blev ikke indsamlet, men er estimeret på baggrund af *Lamb et al* [13]. I dette studie fandt man i relation til produktionstab, at den største andel af høfeberpatienterne ikke var fraværende fra arbejde, men havde en reduceret produktivitet, mens de var på arbejde. Samlet set for hele gruppen af høfeberpatienter var produktionstab, der var forårsaget af reduceret produktivitet, 2,24 gange højere end produktionstab, der var forårsaget af decideret arbejdsfravær [13]. Dvs. at produktionstab på grund af egentlig fravær, jf. nærværende studie, kan ganges med 2,24 for at finde tabet på grund af reduceret produktivitet hos gruppen, som er på arbejde. Denne gruppe er betydelig større end den egentligt fraværende gruppe. I litteraturen er der ikke enighed om medtagelse af gevinster i form af reducerede indirekte omkostninger, dvs. produktionsgevinster ved såvel mindsket sygefravær som øget produktivitet. I de danske retningslinjer for økonomisk evaluering [14] anbefales de medtaget, mens man i f.eks. engelske retningslinjer fraråder dette [15]. Derfor rapporteres her om omkostninger pr. QALY henholdsvis uden og med indirekte omkostninger.

Der indgår enhedsomkostninger (2005-priser) i form af medicinpriser (eksklusive moms), besøgsktakster, ambulantsk takster og gennemsnitlige lønrater.

Til opgørelse af kvalitetsjusterede leveår (QALY) blev en valideret, landespecifik version af EQ-5D-spørgeskemaet anvendt. EQ-5D beskriver med udgangspunkt i 245 mulige sundhedstilstande patienternes sundhedsrelaterede livskvalitet på baggrund af fem dimensioner - mobilitet, egen hjælp, sæd-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

vanlige aktiviteter, smerte/ubehag og nervøsitet/depression. Patienterne besvarede spørgeskemaet på ugebasis i en dagbog gennem pollensæsonen. Danske QALY-vægte (model 4) er brugt til at værdisætte de rapporterede sundhedstilstande [11].

I studier inden for subkutan immunterapi med ALK 225 Phleum pratense har man dokumenteret en vedvarende effekt af behandlingen i op til seks år [7, 16]. Den vedvarende effekt er også dokumenteret for sublingval immunterapi, dog med et andet allergen [17]. En eventuel vedvarende effekt af Grazax smeltetablet mangler endnu at blive undersøgt, men det antages, at immunterapi med Grazax smeltetablet ikke vil adskille sig fra immunterapi generelt med hensyn til en vedvarende effekt. Hermed antages det, at der efter tre års immunterapi-behandling med tabletbaseret vaccine vil være yderligere seks års effekt af behandlingen. Data er derfor ekstrapoleret til en niårig tidshorison. Alle fremtidige omkostninger og QALYs er diskonteret med 3%.

### Resultater

Resultaterne af det randomiserede kliniske studie af *Dahl et al* viste signifikante forbedringer på alle *efficacy endpoints* for den tabletbaserede vaccine [10]. Den oplevede sundhedsrelaterede

livskvalitet viste, at der blev vundet signifikant flere QALYs med den tabletbaserede vaccine (0,9799; standard deviation (SD) = 0,05; n = 212) end med symptomatisk behandling (0,9567; SD = 0,07; n = 212), svarende til 0,023 ekstra QALYs på et år (p = 0,001). Med et niårssigte er den samlede gevinst ved brug af tabletbaseret vaccine på 0,19 QALYs svarende til, at man vinder knap 2,3 måneder med fuld livskvalitet over ni år.

Der var et signifikant lavere forbrug af loratadin og budesonid og et lavere produktionstab (arbejdsfravær) ved den tabletbaserede vaccine end ved symptomatisk behandling (**Tabel 1**). Omvendt medførte tabletbaseret vaccine i sig selv en omkostning.

Ved at kombinere det opgjorte resurseforbrug med de tilhørende enhedsomkostninger beregnes de samlede omkostninger for den gennemsnitlige høfeberpatient, der gennemgår behandling med enten tabletbaseret vaccine eller symptomatisk behandling (**Tabel 2**). Her er anvendt et en årlig behandlingspris for tabletter på 9.235 kr. (apotekspris, eksklusive moms), og behandlingen antages at vare tre år.

Vaccination mod høfeber med tabletbaseret vaccine koster samlet for en niårig periode 28.114 kr. i direkte omkostninger og 34.498 kr., når produktionstab (arbejdsfravær og reduce-

**Tabel 2.** Omkostninger for den gennemsnitlige patient over ni års behandlingsperiode ved høfeber (2005-priser, diskonteret med 3% årligt).

	Tabletbaseret vaccine, kr. (n = 245)	Symptomatisk behandling (placebo), kr. (n = 248)	Forskel, kr.
Tabletbaseret vaccine . . . . .	26.906,56	0,00	26.906,56
Årlige besøg hos egen læge . . . . .	856,58	2.655,41	-1.798,82
Ekstra besøg hos egen læge . . . . .	44,24	52,53	-8,29
Skadestuebesøg . . . . .	37,31	37,49	-0,18
<i>Medicinomkostninger</i>			
Loratadin . . . . .	123,77	181,99	-58,22
Budesonid . . . . .	74,26	130,02	-55,76
Salbutamol . . . . .	37,17	25,58	11,59
Fluticason . . . . .	33,78	61,23	-27,44
Totale direkte omkostninger . . . . .	28.113,68	3.144,24	24.969,44
<i>Produktionstab</i>			
(arbejdsfravær og reduceret produktivitet) . . . . .	6.384,00	21.551,19	-15.167,19
Totale omkostninger med produktionstab . . . . .	34.497,68	24.695,43	9.802,25

**Tabel 3.** Omkostningseffektiviteten af tabletbaseret vaccine sammenlignet med symptomatisk behandling mod høfeber (ni års tidshorison, 3% diskonteringsrenterate, 2005-priser).

	Direkte omkostninger kr.	Indirekte omkostninger kr.	Vundne QALY <sup>a</sup>	ICER <sup>b</sup> – direkte omkostning pr. vunden QALY kr.	ICER <sup>b, c</sup> – omkostning pr. vunden QALY kr.
Tabletbaseret vaccine . . . . .	28.114	6.384	7,86	–	–
Symptomatisk behandling . . . . .	3.144	21.695	7,67	–	–
Difference . . . . .	24.969	-15.167	0,19	134.105	52.646
<i>Difference med</i>					
inklusion af fremtidige astmaomkostninger . . . . .	20.919	-16.111	0,9	112.353	25.827

QALY = kvalitetsjusterede leveår.

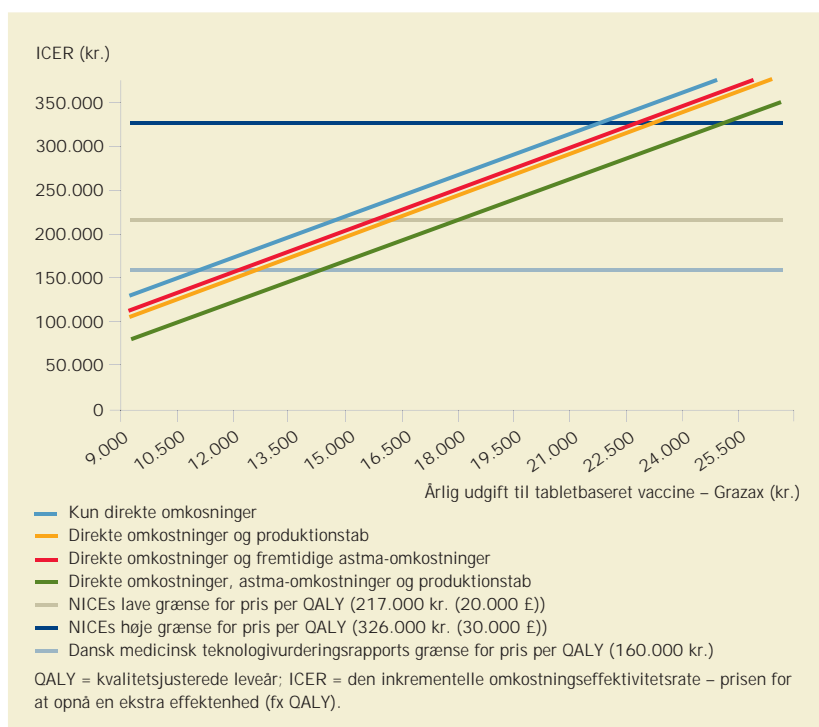
a) På grund af afrunding er QALY-værdierne kun vist med to decimaler i tabellen.

b) ICER er den inkrementelle omkostningseffektivitetsrate – prisen for at opnå en ekstra QALY.

c) Inkluderer både direkte og indirekte omkostninger (produktionstab).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

**Figur 1.** Følsomhedsanalyse vedrørende omkostnings-effektiviteten af tabletbaseret vaccine set i forhold til prisen (ni års tidshorisont, 3% diskonteringsrente, 2005 kroner).



ret produktivitet) på 6.384 kr. medtages. I den traditionelle symptomatiske behandling udgør produktionstab et langt større beløb – 21.551 kr.

Disse ekstraomkostninger ved den tabletbaserede vaccine bør vurderes mod den gevinst i livskvalitet, som vaccinationen medfører. Dette kan udtrykkes ved den inkrementelle omkostningseffektivitetsrate (ICER), hvormed man beskriver ekstraomkostningen ved den tabletbaserede vaccine set i forhold til de ekstra QALYs, der vindes i forhold til den symptomatiske behandling. Omkostningen pr. ekstra QALY, der opnås med tabletbaseret vaccine, er 52.646 kr., når produktionstab medtages, og 134.105 kr., når produktionstab udelades (Tabel 3).

I analysen inkluderedes produktionstab inkl. reduceret produktivitet på arbejdet [13]. Medregnes kun sygefravær, bliver omkostningen pr. ekstra QALY 108.949 kr.

Vaccination med immunterapi har vist sig også at have en effekt på udvikling af astma, hvilket bl.a. Möller *et al* har påvist i et studie med børn, hvor immunterapi reducerede den fremtidige forekomst af astma med næsten 50% [18]. Med brug af en dansk opgørelse af omkostninger ved astma [4] blev denne yderligere gevinst som fundet i Möller *et al* [18] medtaget ved analysen. Når de fremtidige omkostninger til astma inddrages, bliver omkostningen pr. ekstra QALY således 25.827 kr. (inkl. produktionstab) og 112.353 kr. (ekskl. produktionstab) (Tabel 3).

Prisen på den tabletbaserede vaccine udgør en væsentlig del af de samlede omkostninger til immunterapibehandling og påvirker derfor omkostningseffektiviteten (Figur 1).

Omkostningen pr. vundet QALY stiger med prisen på vac-

cinen. Der eksisterer ikke i Danmark officielle grænser for, hvad en QALY bør koste. I en tidligere rapport udgivet af Sundhedsstyrelsen er det angivet, at »man generelt anser behandlinger, der koster mindre end 160.000 kr. per vundet QALY for omkostningseffektive« [19]. Det er dog vigtigt at understrege, at dette udsagn ikke er baseret på videnskabelige analyser. Videnskabeligt kan der ikke opstilles en »prisgrænse« pr. QALY. Det er alene et spørgsmål om politisk betalingsvilje, som ikke kendes – og meget vel kan variere inden for og mellem terapeutiske områder. Værdigrænser som den citerede kan tages som et erfaringsmæssigt udtryk for, at så længe omkostninger pr. QALY ikke er højere end denne grænse, vil man ofte se, at behandlingen finansieres. Sammenholdt hermed kan den årlige omkostning til den tabletbaserede vaccine derfor potentielt være højere end i nærværende analyse og forsat være »omkostningseffektiv« som skitseret (Figur 1).

I England har man gennem flere år haft en grænse på 20.000 £ (ca. 217.000 kr.) udstukket af National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), for hvor meget en QALY må koste [15]. Sammenholdt hermed er resultatet af nærværende analyse ligeledes omkostningseffektivt. Der er dog heller ikke tale om en egentlig officiel grænse, men som i Danmark en »erfaringsgrænse« [20].

### Diskussion

I det kliniske studie af Dabl *et al* blev det påvist, at den tabletbaserede vaccine mod høfeber resulterede i forbedringer for alle undersøgte udfald ( $p < 0,05$ ) [10]. Den prospektive økono-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

miske evaluering viser desuden, at de patienter, der gennemgår den tabletbaserede vaccination, opnår signifikant flere QALYs end de patienter, der behandles symptomatisk. En gevinst svarende til knap 2,3 ekstra måneder med fuld livskvalitet over en periode på ni år.

Patienter, som ikke blev behandlet med tabletbaseret vaccine, brugte signifikant mere symptomatisk medicin (loratadin og budesonid) og havde signifikant højere produktionstab (arbejdsfravær) på grund af høfeber. De samlede omkostninger til behandling med den tabletbaserede vaccine var højere end omkostningerne til symptomatisk behandling. En forskel, der dog mindskes, når de fremtidige omkostninger til astma inkluderes.

Med en niårig tidshorizont, jf. at tre års immunterapibehandling antages efterfulgt af yderligere seks års effekt, var ekstraomkostningen pr. QALY med tabletbaseret vaccine 52.646 kr. Dette resultat ligger under de uofficielle grænser i Danmark og England, for hvornår en teknologi er omkostningseffektiv [15, 19].

Resultatet inkluderer de indirekte omkostninger (produktionstab), som der tidligere beskrevet, er uenighed om, hvorvidt skal medtages. Udelades produktionstab fra analysen, som derefter kun baseres på de direkte omkostninger, øges omkostningen pr. vunden QALY til 134.105 kr. De indirekte omkostninger har således nogen indflydelse på analysens resultat. Omkostningen pr. vunden QALY ved den tabletbaserede vaccination ligger dog forsat under ovenstående uofficielle grænseværdier. Indførelsen af den tabletbaserede vaccine betyder en forøgelse af lægemiddelbudgettet, men giver besparelser andre steder i samfundet, bl.a. i virksomhederne og i offentlige kasser, og ikke mindst opnås en bedre sundhedsrelateret livskvalitet for patienterne.

Resultatet af den økonomiske evaluering har med ekstrapolering til en niårig tidshorizont en vis usikkerhed. Vellykket subkutan immunterapi er kendetegnet ved en progressiv immunmodulatorisk effekt i form af et forøget immunglobulin G<sup>4</sup>-respons over to års behandling, se eksempelvis *Creticos et al* [21]. Ifølge data accepteret til abstract ved European Academy of Allergology and Clinical Immunology, juni 2007, ses også med Grazax smeltetablet en høj klinisk effekt i andet behandlingsår understøttet af progressive immunologiske ændringer. Som tidligere anført har man i andre studier med subkutan immunterapi ligeledes dokumenteret en vedvarende effekt på op til seks år efter endt behandling [7, 16], hvilket også er vist med sublingval immunterapi [17]. I nærværende analyse forventes Grazax smeltetablet ikke at adskille sig fra immunterapi generelt, hvorfor antagelsen om vedvarende effekt synes at være rimelig – selv om dette ikke er undersøgt endnu.

Samlet set har analysen vist, at tabletbaseret immunterapi til behandling af høfeber resulterer i højere livskvalitet, og at der er tale om en omkostningseffektiv behandling. Ud fra et samfundsøkonomisk perspektiv er det naturligt, at den indgår

i behandlingen af græsallergikere sammen med symptomatisk medicin.

Korrespondance: Peter Bo Poulsen, MUUSMANN Research & Consulting, Haderslevvej 36, DK-6000 Kolding. E-mail: pbpo@muusmann-as.dk

Antaget: 11. marts 2007

Interessekonflikter: Jens Christensen og Ulrik Vestenbæk er ansat som henholdsvis *pricing manager* og sundhedsøkonom i ALK Abelló a/s.

Taksigelser: ALK-Abelló takkes for økonomisk støtte til skrivning af artiklen.

## Litteratur

- Dahl R, Andersen PS, Chivato T et al. National prevalence of respiratory allergic disorders. *Respir Med* 2004;98:398-403.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
- Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111:6-11.
- Mossing R, Nielsen GD. De samfundsøkonomiske omkostninger ved astma i Danmark i 2000. *Ugeskr Læger* 2003;165:2646-9.
- Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF). Allergisk rhinitis. Månedssbladet Rationel Farmakoterapi nr.3, marts 2003.
- Walker SM, Varney VA, Gaga M et al. Grass pollen allergen specific immunotherapy. *Allergy* 1995;50:405-13.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen allergen specific immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;34:468-75.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ et al. Allergen specific immunotherapy: Therapeutic Vaccines for Allergic Diseases Allergy, World Health Organization and American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401-5.
- Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass pollen allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-90.
- Dahl R, Kapp A, Colombo G et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablet for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-40.
- Pedersen K, Wittrup-Jensen K, Brooks R et al. Værdisætning af sundhed. Teorien om kvalitetsjusterede leveår og en dansk anvendelse. Odense: Syddansk Universitetsforlag, 2003.
- European Federation of Allergy and Airway Diseases Patients Association (EFA). Results of the patient voice allergy survey. Impact of allergic rhinitis in Europe. Summary Report (2005). [www.efanet.org/jjan2007](http://www.efanet.org/jjan2007).
- Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with selected medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1203-10.
- Alban A, Keiding H, Søgaard J. Retningslinier for samfundsøkonomiske analyser af lægemidler. København: Sundhedsministeriets Medicinudvalg, marts 1998.
- National Institute of Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. London: NICE, 2004.
- Mosbech H, Østerballe O. Does the effect of allergen specific immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988;43:523-9.
- Di-Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P et al. Long-lasting effect of sublingual allergen specific immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206-10.
- Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen allergen specific immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
- Haamann P, Larsen M, Hauschildt Juhl H et al. Fotodynamisk behandling af karnydannelse bag øjets nethinde – en medicinsk teknologivurdering. *Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter* 2002;2(3). København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2002.
- Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost effectiveness threshold, and what other factors influence its decisions? A binary choice model. *Health Economics* 2004;13:437-52.
- Creticos PS, van Metre TE Jr, Mardiney MR et al. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:94-104.