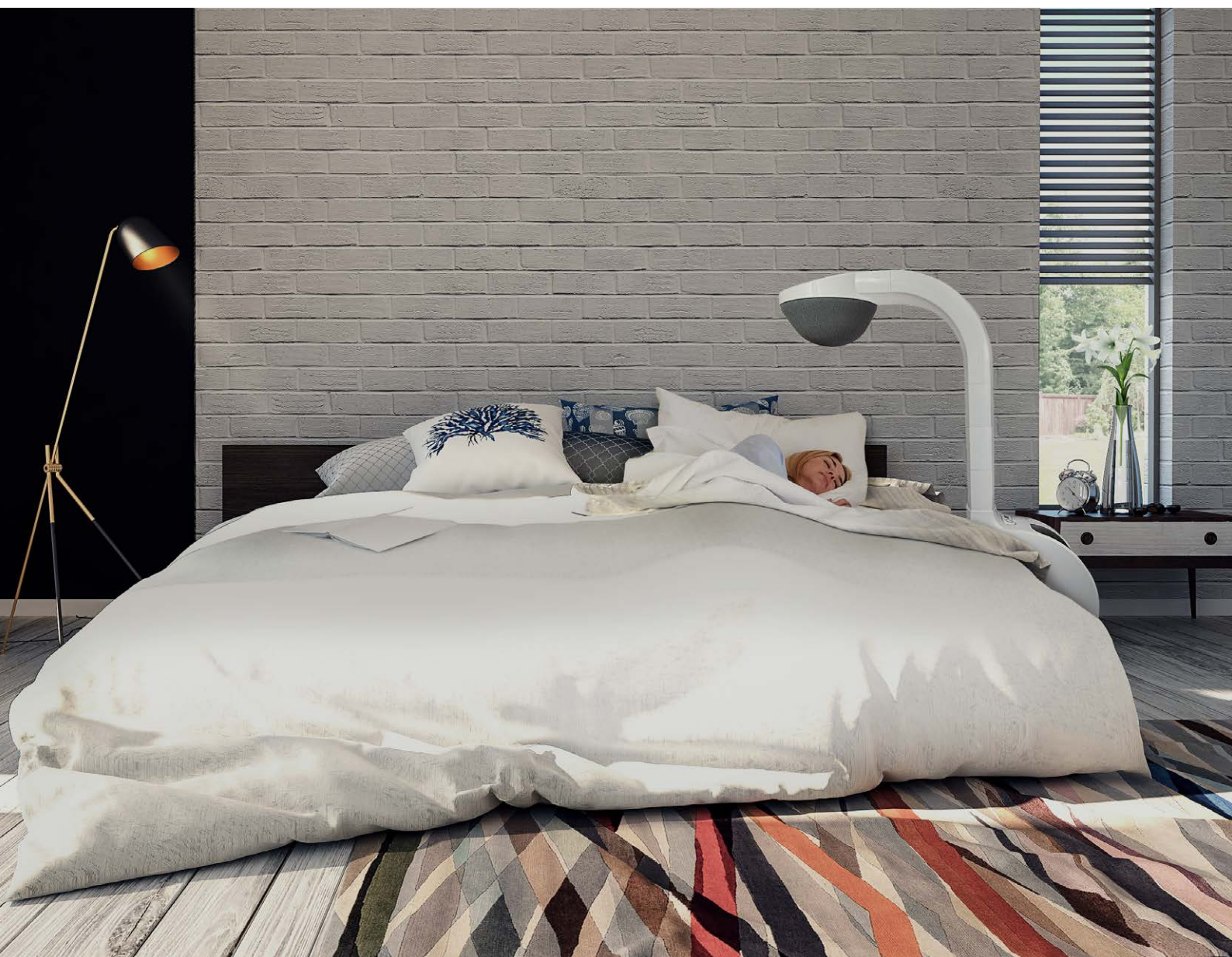


Temperatur-reglerat laminärt  
luftflöde (TLA; Airsonett® Air4)  
för behandling av vuxna och barn  
med perenn allergisk astma  
som trots behandlingssteg 4 inte  
har uppnått tillräcklig effekt.

Vetenskapligt underlag för kliniska beslut och upphandling.



## Översikt

<b>CE-märkning</b>	Airsonett Air4 (Airsonett AB, Ängelholm, Sverige) är CE-märkt enligt det Medicintekniska Direktivet 93/42/EEC.
<b>Verkningsmekanism (TLA)</b>	Airsonett Air4 använder ett temperatur-reglerat laminärt luftflöde (TLA). Detta reducerar effektivt exponeringen för irriterande luftburna partiklar med diameter $\geq 0,5\mu\text{m}$ (såsom tex allergen) i andningszonen med $\geq 99,5\%$ under hela natten.
<b>Avsett ändamål (indikation)</b>	Lindring av symtom vid allergiska sjukdomar, såsom allergisk astma. Airsonett Air4 ger en reduktion av luftburen partikelexponering (som tex allergen) genom användning av ett Temperatur-reglerat Laminärt luftflöde (TLA). TLA-behandlingen är avsedd för användning under natten i hemmiljö.
<b>Rekommenderad patient-population</b>	Behandling med TLA rekommenderas av fyra svenska oberoende expert grupper <sup>[1-4]</sup> till vuxna och barn med okontrollerad allergisk astma som trots läkemedelsbehandling motsvarande steg 4 (inhalationssteroid i kombination med långverkande beta-2-stimulerare, antikolinergika och/eller leukotrienhämmare) inte har uppnått tillräcklig effekt.  Denna grupp av astmapatienter står också för den största delen av vårdbehovet och därmed den relaterade sjukvårdsbudgeten.
<b>Dokumenterad klinisk effekt och säkerhet</b>	Behandling av astmapatienter med TLA, i tillägg till regelbunden behandling med inhalationssteroider, har i kliniska studier resulterat i signifikanta effekter på: minskad luftvägsinflammation, lindring av astmasymtom och förbättrad astmarelaterad livskvalitet. Patienter med okontrollerad allergisk astma trots behandlingssteg 4 hade störst effekt av behandlingen. Signifikant effekt på symptom och livskvalitet kommer efter 3–6 månader, med sömn som den snabbaste indikatorn på effekt. I denna patientgrupp resulterade TLA-behandling även i en minskad frekvens av exacerbationer samt färre patienter rapporterade behov av akutsjukvård och sjukhusinläggning. Pilotdata visar att TLA kan ersätta kostsamma biologiska läkemedel utan förlust i effekt.  TLA är en icke-invasiv, icke-farmakologisk behandlingsmetod med en fördelaktig säkerhetsprofil. I den placebokontrollerade 12-månadersstudien var frekvensen och typen av rapporterade biverkningar jämförbara mellan de patienter som fick aktiv behandling och placebo-behandling <sup>[5]</sup> .
<b>Användning Dosering</b>	Airsonett Air4 placeras bredvid sängen och är lätt att använda eftersom en timer-funktion automatiskt startar/stoppar behandlingen varje kväll/morgon. Behandling med TLA bör användas varje natt i kombination med förskriften övrig astmamedicinering.
<b>Hälsoekonomi</b>	Airsonett Air4 har i hälsoekonomiska analyser konstaterats vara en kostnadseffektiv tilläggsbehandling för patienter med okontrollerad allergisk astma GINA steg 4.

## CE-märkning

### Airsonett Air4 är CE-märkt enligt det Medicintekniska Direktivet 93/42/EEC

#### Avsett ändamål (indikation)

Lindring av symtom vid allergiska sjukdomar, såsom allergisk astma. Airsonett Air4 ger en reduktion av luftburen partikelexponering (som tex allergen) genom användning av ett Temperatur-reglerat Laminärt luftflöde (TLA). Airsonett Air4 är avsedd för användning i hemmiljö.

#### Användning

Airsonett Air4 placeras bredvid sängen och är lätt att använda. Behandlingens effektivitet är helt beroende av en korrekt installation och användning enligt bruksanvisningen. Airsonett Air4 ska användas varje natt i kombination med förskrivna astmamedicinering. Sporadisk användning minskar behandlingens effektivitet.

#### Tekniska Snabbfakta

- Höjd: 119–139 cm (kan regleras efter aktuell sängtyp)
- Basenhet: Längd: 54 cm Bredd: 34 cm
- Strömförbrukning: motsvarande en 60 W glödlampa
- Ljudnivå:  $\leq 38$  dB(A)
- Omsättning av luft i andningszonen:  $\geq 435$  ggr/h
- Vikt: 23 kg

#### Kontakt

Airsonett AB, Kelliehousevägen 31, 262 74 Ängelholm

Tel: 0431-402530

[www.airsonett.eu](http://www.airsonett.eu)



## TLA-teknik

### Temperatur-reglerat laminärt luftflöde (TLA)

I Airsonett Air 4 används den unika patenterade tekniken temperatur reglerat laminärt luftflöde av filtrerad ren luft mot andningszonen. Den filtrerade luften kyls ned en aning innan den frigörs från luftduschen, så att den varsamt sjunker ned med hjälp av tyngdkraften och trycker undan partikkel- och allergenrika luften från andningszonen. På så vis blockerar minst 99,5% av partiklar  $\rightarrow$  0,5  $\mu$ m från att nå patientens andningszon under sömnen<sup>[6,7]</sup>. Detta gör att patientens luftvägar och immunsystem kan vila och återhämta sig under natten. Airsonett Air 4 placeras bredvid sängen och skall användas varje natt. Den skyddar andningszonen från irriterande partiklar och allergen under hela natten.

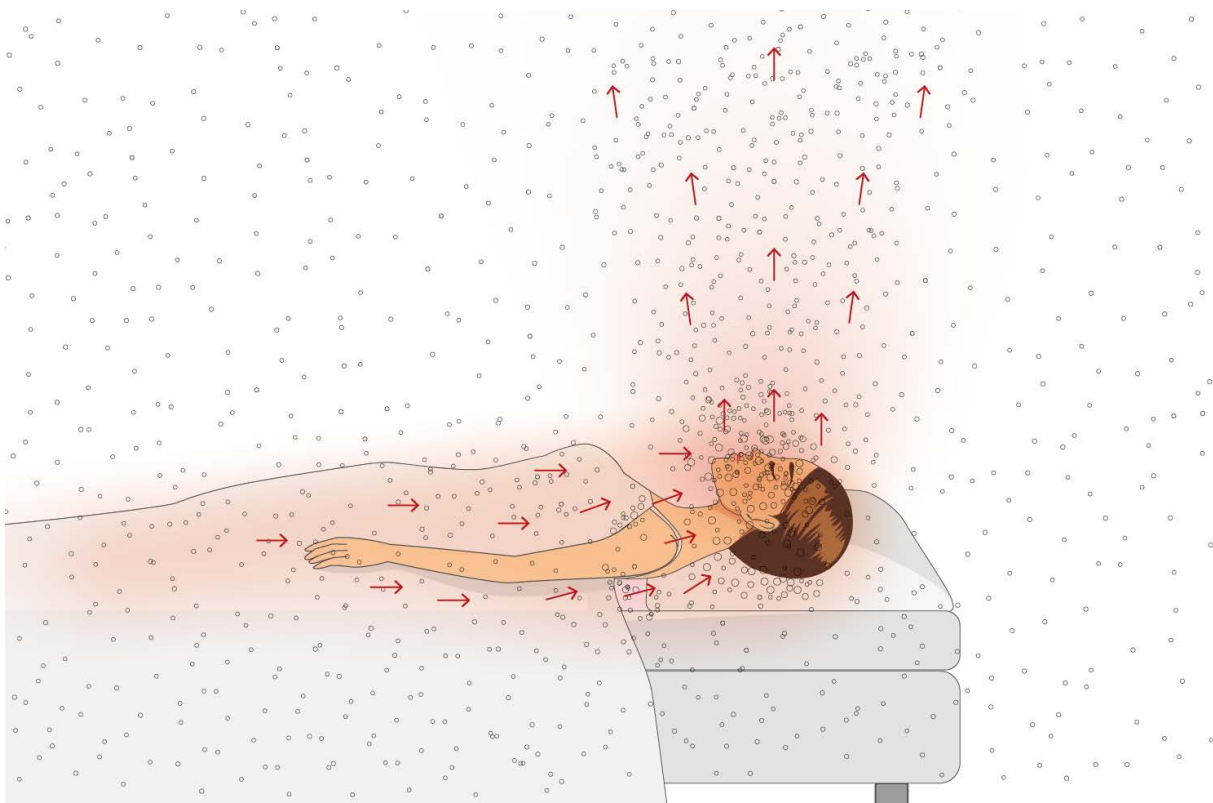
TLA-tekniken säkerställer att luftreningseffekten fokuseras mot andningszonen, där den verkligen gör nytta, snarare än att rena luften i hela rummet. Därför har Airsonett Air4 visat sig vara hundra gånger mer effektiv när det gäller att rena andningszonen från partiklar jämfört med en traditionell luftrenare med motsvarande luftflödes hastighet och filtereffektivitet<sup>[8,9]</sup>.

### Nattlig allergen och irriterande partiklar – kan leda till en ökad luftvägsinflammation och relaterade symtom

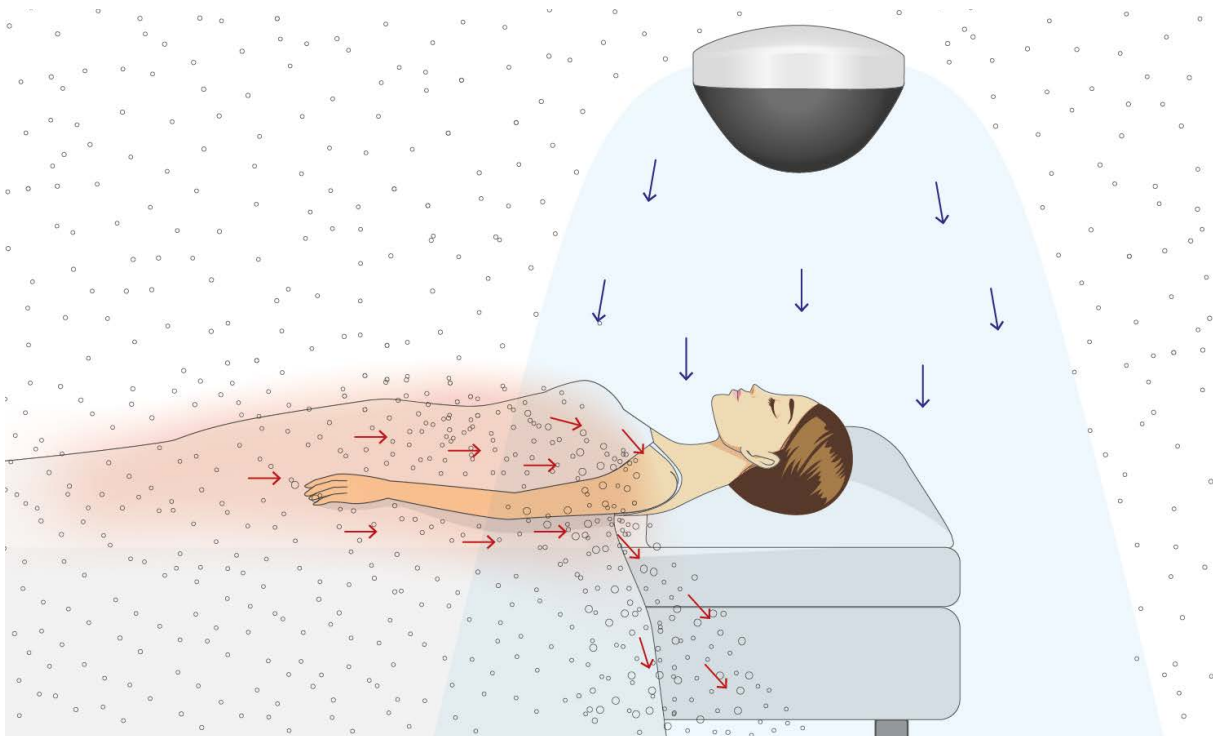
Astma associeras med en kronisk inflammation i luftvägarna och vid allergisk astma drivs sjukdomen framförallt av exponering för de allergen som patienten är överkänslig mot. Astmatiker är också överkänsliga för exponering av irriterande partiklar. Allergiska patienter är särskilt känsliga för biologisk stress nattetid, med en ökad inflammation och bronkiell hyperreaktivitet till följd<sup>[10]</sup>. Under natten är koncentrationen av allergen i andningszonen (genererad från bland annat madrass och sängkläder) högre än i den omgivande luften<sup>[11]</sup>. En bidragande orsak till skillnaden i koncentration mellan andningszonen och rummet är den så kallade kroppskonvektionen (Figur 1).

Kroppskonvektionen orsakas av att luften närmast kroppen värms upp av kroppsvärmen och skapar ett luftflöde som stiger uppåt på grund av den varma luftens lägre densitet. Kroppskonvektionen transporterar de allergener som frisätts från madrass/sängkläder mot öppningen i täcket där de stiger och passerar andningszonen<sup>[8]</sup>. Irriterande partiklar kommer genom kroppskonvektionen men även från det omgivande rummet.





**Fig 1.** Kroppskonvektionen koncentrerar allergen och irriterande partiklar vid andningszonen.



**Fig 2.** Temperatur-reglerat Laminärt Luftflöde (TLA) filtrerar luften i andningszonen på allergen och irriterande partiklar större än 0,5  $\mu\text{m}$  till 99,5%, vilket genererar en nästan partikelfri andningszon.

## Behandling med Airsonett Air4 tränger effektivt undan den allergenrika kroppskonvektionen och minskar dramatiskt mängden inandad allergen.

Airsonett Air4 cirkulerar rumsluften genom ett filter som fångar upp allergener och irriterande partiklar. Den filtrerade luften kyls ner till strax under omgivande rumstemperatur och sprids med en låg hastighet från tilluftsdonet över patientens huvud. Eftersom den filtrerade luften är något kallare, och därmed tyngre än omgivande rumsluft, faller den filtrerade och partikelfria luften sakta nedåt med hjälp av gravitationen med minimal turbulens (laminärt). Denna fallande luft motverkar kroppskonvektionen och tränger undan den partikel- och allergenrika luften från andningszonen (Figur 2). TLA-behandlingen reducerar därmed dramatiskt mängden partiklar (diameter  $\geq 0,5\mu\text{m}$ ) i andningszonen med  $\geq 99,5\%$ , en effekt som varar under hela nattsömnen [8, 9].

## Asthma-prevalens

- Prevalensen av astma i Sverige rapporteras vara 8–10% [12,13,14].
- Antalet astmatiker som uppfyller kriterierna för svår astma uppgår till ett par procent av den totala astmapopulationen. Antalet är beroende på hur man definierar svår astma, från ett par procent upp till 15–25% av astmapopulationen på kliniker som inte når astmakontroll trots mer eller mindre medicinering [15,16].
- Prevalensen av sensibilisering mot luftburna allergener ökar fram till ung vuxen ålder då den uppgår till cirka 50% [17].
- För åldersgruppen 25–56 år är den samhällsekonomiska kostnaden för astma ungefär 3,7 miljarder kronor per år. För hela befolkningen har kostnaden uppskattats till ungefär det dubbla [17,18].

## Kliniskt forskningsprogram

### Frågeställning och val av design

#### Rekommenderad patientpopulation

Behandling med TLA rekommenderas av fyra svenska oberoende expertgrupper<sup>[1-4]</sup> till vuxna och barn med okontrollerad allergisk astma som trots läkemedelsbehandling motsvarande steg 4 (inhalationssteroid i kombination med långverkande beta-2-stimulerare, antikolinergika och/eller leukotrienhämmare) inte har uppnått tillräcklig effekt. Den grupp av svårast sjuka astmapatienter står också för den största delen av vårdbehovet och därmed den relaterade sjukvårdsbudgeten.

Det är kliniskt bevisat att de patienter som har störst effekt av Airsonett Air4 är patienter med okontrollerad allergisk astma som inte uppnår behandlingseffekt på Steg 4 i behandlingstrappan. Airsonett Air4 har även visat effekt på samsjuklighet kring andra allergiska sjukdomar som rinith och atopisk dermatit<sup>[15, 16]</sup>.

#### Utvärderingsparametrar

En viktig åtgärd för att minska sjukdomsaktiviteten vid perenn allergisk astma är att minimera exponeringen för de allergen som patienten är sensibiliserad mot. Vilket är en åtgärd som skall göras före all läkemedelsinitiering på alla patienter enligt gällande rekommendationer från Läkemedelsbehandling vid astma – behandlingsrekommendation<sup>[1]</sup>.

Utvärderingen av den kliniska effekten av TLA-behandling med Airsonett Air4 bygger därför på hypotesen att en dramatisk reduktion av allergen och andra irriterande partiklar i andningszonen under nattsömnen kan leda till en minskad luftvägsinflammation, minskade astmasymtom och därmed en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet för patienter med perenn allergisk astma som trots behandling med inhalationsbehandling inte uppnår fullgod astmakontroll<sup>[5, 19]</sup>.

Tre vanliga parametrar användes för att mäta den kliniska effekten:

1. **Asthma Quality of life Questionnaire (AQLQ)** valdes för att utvärdera patientens upplevelse av en ökad hälsorelaterad livskvalitet och minskade symtom. För vuxna och barn från 12 år användes mini-AQLQ och för barn <12 år användes Paediatric AQLQ (PAQLQ).
2. **Koncentrationen av kväveoxid i utandningsluften (FENO; NIOX MINO™)** valdes för att få ett objektivt mått på minskad luftvägsinflammation.
3. **Svåra exacerbationer** valdes för att patienter som får exacerbationer löper stor risk i det akuta skedet men långtidsprognosen kan också försämrats om exacerbationerna upprepas. Dessutom utgör svåra exacerbationer med akuta besök och sjukhusinläggningar en stor kostnad, både för sjukvården men också för samhället.

## Kliniska studier

<b>22-veckors pilotstudie: Studie A</b> <sup>[19]</sup>	Pedroletti C et al. Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. Respir Med. 2009;103(9):1313-9. ClinicalTrials.gov: NCT00987064
<b>12-månaders pivotal studie: Studie B1/B2</b> <sup>[5,20]</sup>	B1: Boyle RJ et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomized controlled trial. Thorax. 2012;67(3):215-21.  B2: Bjermer L et al. Time to onset of improvement in Quality of Life from temperature-controlled Laminar Airflow (TLA) in severe allergic asthma. Respir Med 2019; 147:19-25. ClinicalTrials.gov: NCT00986323
<b>6-månaders öppen, kontrollerad studie: Studie C</b> <sup>[21]</sup>	Wang CH et al. A nocturnal temperature controlled laminar flow device (TLA) maintains good control of severe allergic asthma (SAA) after withdrawal of Omalizumab therapy. Abstract 10036; ERS 2017
<b>12-månaders observationsstudie: Studie D</b> <sup>[22]</sup>	Schauer U et al. Improved asthma control in patients with severe persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow (TLA): An observational study with retrospective comparisons. EEur Clin Respir J. 2015;2.

## Sammanfattning av resultaten i de kliniska studierna

Behandling med TLA Airsonett Air4, i tillägg till regelbunden behandling med inhalationssteroider resulterade i signifikant **minskad luftvägsinflammation** (Studie A, B1), signifikant **minskade astmasymtom** (Studie B2) och signifikant **förbättrad astmarelaterad livskvalitet** (Studie A, B1, B2). Patienter med allergisk astma trots steg 4 behandling hade störst effekt av behandlingen (Studie B1, B2). Effekten av TLA på symptom och livskvalitet kunde detekteras redan efter 3 månader medan sömn visade sig vara en ännu tidigare indikator på effekt (1 mån) (Studie B2). I denna patientgrupp resulterade Airsonett Air4-behandling även i en **minskad frekvens av exacerbationer** samt **färre patienter rapporterade behov av akutsjukvård och sjukhusinläggning** (Studie B1, D). Airsonett Air4 är en icke-invasiv, icke-farmakologisk behandlingsmetod med en fördelaktig säkerhetsprofil. I den placebokontrollerade 12-månadersstudien var frekvensen och typen av rapporterade biverkningar jämförbara mellan de patienter som fick aktiv- och placebobehandling (Studie B1). TLA bibehöll astmakontrollen efter utsättning av omalizumab (Studie C).



# Hälso-ekonomi

## Samhällsekonomiska kostnader

Exacerbationer är av stor hälsoekonomisk betydelse eftersom dessa ofta innebär höga kostnader och påverkar patientens livskvalitet negativt. Graden av svårighet kan variera och därför även kostnaden. Socialstyrelsen anger i sitt hälsoekonomiska underlag för de nationella riktlinjerna att genomsnittskostnaden för en medelsvår exacerbation är 12 272 kr och en svår exacerbation anses kosta 35 333 kr<sup>[4]</sup>.

Alternativ tilläggsterapi som rekommenderas för patienter som är okontrollerade på steg 4-behandling inkluderar orala steroider och immunosuppressiva läkemedel där långtidsbehandling är begränsad av biverkningar och biologiska läkemedel (t.ex. anti- IgE och anti-IL5 preparat) som kräver regelbundna klinikbesök för injektion/infusion och medför betydliga kostnader.

## Hälsoekonomisk analys av observationsstudien<sup>[24]</sup>

Baserat på sjukvårdsförbrukning i observationsstudien gjorde en engelsk expertgrupp, ledd av Professor John O Warner, en hälsoekonomisk analys. Även om denna analys baserades på engelska sjukvårdskostnader så kan den ge vägledande information.

### Det brittiska teamet genomförde:

1. en **kostnadsnyttoanalys** (Cost Utility Analysis) som resulterar i en inkrementell kostnadseffektivitetskvot (ICER), som visar på den adderade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för TLA-behandling. Resultatet visar att TLA behandling, av patienter med svår allergisk astma okontrollerad på behandlingssteg 4–5, skulle leda till en ICER på 8,998 £/QALY.
2. en **känslighetsanalys** baserat på patientens svårighetsgrad och resursbehov vilken visade på att tilläggsbehandling med TLA för den svåraste patientgruppen med störst resurs-utnyttjande inte bara kan leda till förbättrad astmakontroll och ökad livskvalitet för den enskilda patienten, utan även till kostnadsbesparingar för sjukvården.

Ovan analys och nämnda kliniska studier granskades av den oberoende statliga organisationen för utveckling av hälsovård i Skottland, Healthcare Improvement Scotland, som konkluderade att behandling av svår allergisk astma med Airsonett Air4 TLA är både kliniskt- och kostnadseffektivt<sup>[26]</sup>.

### I sitt hälsoekonomiska underlag för de nationella riktlinjerna anger Socialstyrelsen<sup>[4]</sup>

- att en behandlingskostnad <100 000 kr per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) bör räknas som en låg kostnad och 100 000–200 000 kr/QALY som en måttlig kostnad.
- kostnaden för en medelsvår exacerbation uppskattas till 12 272 kr och en svår exacerbation uppskattas till 35 333 kr.

Observationsstudien visade på en genomsnittlig minskning på 2.3 exacerbationer under 12 månaders användning av TLA i klinisk praxis<sup>[22]</sup>.

## Expertrekommendation

### Rekommendationer/riktlinjer från oberoende expertgrupper

1. **Läkemedelsverket**<sup>[1]</sup> rekommenderar TLA som "tilläggsbehandling till patienter ( $\geq 6$  år) med säsongsoberoende svår allergisk astma" (rekommendationsgrad B)  
*Behandlingsrekommendationer för astma hos vuxna och barn.* [Läkemedelsverket 2015](#)
2. **Barnläkarföreningens sektion för barn- och ungdomsallergologi**<sup>[2]</sup> rekommenderar TLA för "patienter med verifierad perenn luftvägsallergi och en okontrollerad astma trots läkemedelsbehandling steg 4" *Riktlinje för behandling av svår astma, steg 5.*  
[Barnläkarföreningens sektion för barn- och ungdomsallergologi 2015](#)
3. **Stockholms Läns Landsting**<sup>[3]</sup> rekommenderar TLA till "vuxna och barn  $> 2$  år med okontrollerad svår allergisk astma i steg 4 enligt Socialstyrelsens riktlinjer för vård vid astma och KOL. Besvären ska föreligga minst tre av fyra årstider. Patienterna ska ha behandlats i steg 4 och trots det inte ha tillfyllest effekt." [Vårdgivarguiden 2017](#)
4. **Socialstyrelsen**<sup>[4]</sup> rekommenderar TLA för "allergisk, svår, okontrollerad astma trots behandling steg 4, vuxna och barn  $\geq 6$  år" (rekommendation 5). *Nationella riktlinjer för vård vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).* [Socialstyrelsen 2015](#)
5. I **Skånes**<sup>[24]</sup> riktlinjer för hälso- och sjukvård rekommenderas TLA för patienter med svårkontrollerad allergisk astma. [Skåne 2019](#)
6. I **England** (NICE)<sup>[25]</sup> rekommenderas TLA som tilläggsbehandling för barn med svår persistent allergisk astma som trots högintensiv läkemedelsbehandling förblir okontrollerad. Detta inkluderar patienter som har nått DTS/SIGN steg 4 eller högre och som annars skulle vara aktuella för behandling med orala steroider, omalizumab eller bronkial termoplasti. [NICE 2014](#)
7. **Healthcare Improvement Scotland**<sup>[26]</sup> anser att de kliniska och ekonomiska bevisen som presenterats av företaget visar att TLA är kliniskt och kostnadseffektivt jämförbart med standardbehandling. [Health Scotland 2015](#)

## Resultat studier

### Resultat från de kliniska studierna

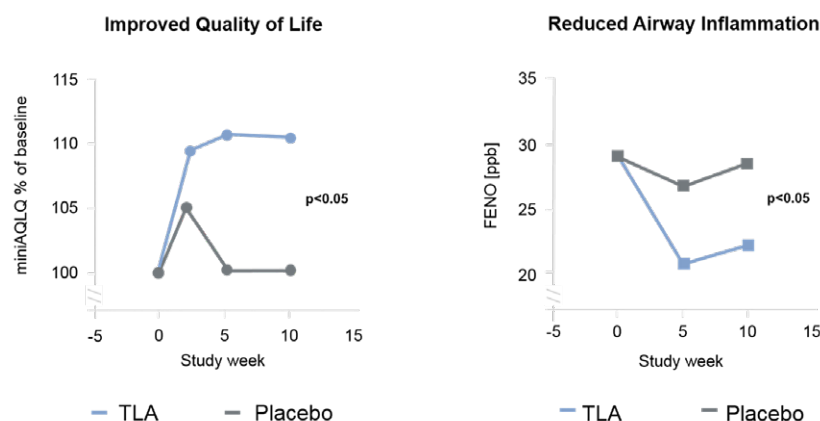
#### Studie A: 22-veckors Pilotstudie <sup>[19]</sup>

<b>Syfte:</b>	Att studera effekten av TLA-behandling i tillägg till regelbunden farmakoterapi av patienter med mild till måttlig, perenn allergisk astma.
<b>Design:</b>	Randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, cross-over studie (10 + 10 veckors behandling; 2 veckors wash-out) på 22 tonåringar och yngre vuxna med perenn okontrollerad allergisk astma trots behandling med inhalationssteroider. Genomförd på två svenska universitetskliniker (KI och Linköping).
<b>Patient-population:</b>	<p><i>Inklusionskriterier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter 12–33 år (medel=19) med astma</li> <li>• Perenn allergi påvisad med positivt prick-test mot minst ett av följande allergen: katt, hund, kvalster och/eller mögel</li> <li>• Daglig inhalationssteroid motsvarande <math>\geq 400\mu\text{g}</math> budesonid</li> </ul> <p><i>Exklusionskriterier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rökare</li> <li>• Deltagande i annat allergisaneringsprogram eller läkemedelsstudie.</li> </ul>
<b>Primärt effektmått:</b>	Skillnad i hälsorelaterad livskvalitet (mini-AQLQ) mellan TLA och placebo efter 10 veckors behandling.
<b>Sekundärt effektmått:</b>	Skillnad i luftvägsinflammation (FENO) mellan TLA och placebo efter 10 veckors behandling.

#### Resultat:

Medelökningen i mini-AQLQ var signifikant större i den aktiva gruppen jämfört med placebo (medelskillnad=0.54; SEM $\pm$ 0.28,  $p<0.05$ ) efter 10 veckors behandling. Även FENO reducerades signifikant med 6.4 ppb (SEM $\pm$ 2.50,  $p<0.05$ ) efter 10 veckors behandling med TLA jämfört med placebo.

*TLA-behandling ledde till en signifikant och kliniskt meningsfull förbättring i astma-relaterad livskvalitet (mini-AQLQ) samt en signifikant reducerad luftvägsinflammation (FENO)*

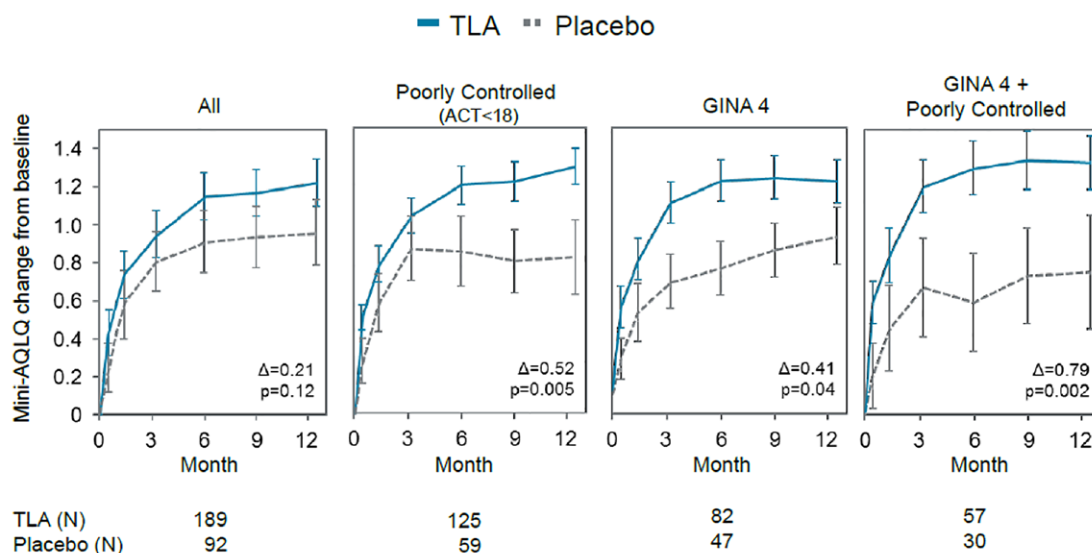


## Studie B1: 12-månaders pivotal studie <sup>[5]</sup>

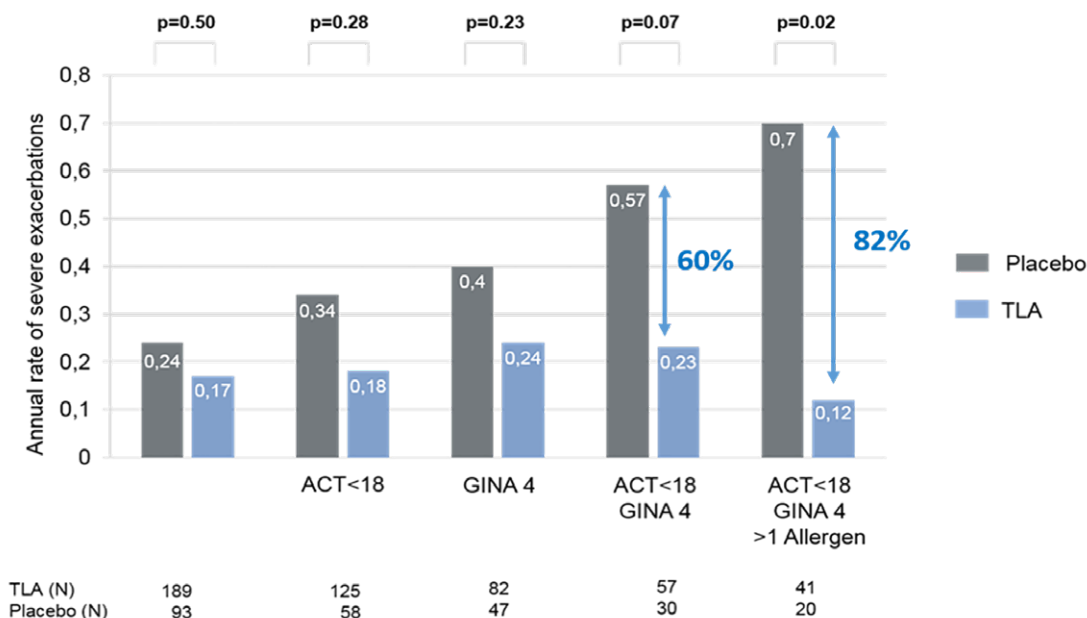
<b>Syfte:</b>	Att studera effekten av TLA-behandling i tillägg till regelbunden farmakoterapi av patienter med dålig kontrollerad perenn allergisk astma över 12 månader.
<b>Design:</b>	Randomiserad (2:1 ratio), placebokontrollerad, dubbelblind, parallellgruppsstudie som inkluderade 312 patienter med moderat till svår allergisk astma. Genomförd på 19 europeiska kliniker i 6 länder.
<b>Patient-population:</b>	<p><i>Inklusionskriterier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter 7–70 år (medel=24) med astma</li> <li>• Allergi mot katt, hund och/eller kvalster påvisat med positivt pricktest eller specifik IgE nivå på <math>\geq 0.70</math> kU/L</li> <li>• Daglig inhalationssteroid motsvarande <math>\geq 200\mu\text{g}</math> budesonide eller <math>\geq 100\mu\text{g}</math> flutikason sedan minst 6 månader</li> <li>• mini-AQLQ/PAQLQ <math>\leq 5.5</math></li> </ul> <p><i>Exklusionskriterier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rökare</li> <li>• Daglig inhalationssteroiddos <math>\geq 1200\mu\text{g}</math> budesonide eller <math>1000\mu\text{g}</math> flutikason</li> </ul>
<b>Primärt effektmått:</b>	Skillnaden mellan TLA and placebogruppen i andelen patienter med en kliniskt betydelsefull förbättring i livskvalitet ( $\geq 0.5$ poäng i mini-AQLQ/PAQLQ score, "responders") efter 12 månaders behandling.
<b>Sekundärt effektmått:</b>	Skillnaden mellan TLA and placebogruppen i FENO, astmasymtom, sömnkvalitet och exacerbationsfrekvens. Pre-specifierade subgruppsanalyser baserade på ålder, astmasvårighetsgrad samt nivå av astmakontroll gjordes också.
<p><b>Resultat:</b></p> <p>Studien konfirmerade det resultat man kunde se i pilotstudien, och bekräftade därmed hypotesen att en kraftigt minskad allergen-exponering nattetid kan leda till en signifikant minskad luftvägsinflammation, minskade astmasymtom samt en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet.</p> <p>Primäranalysen visade att i gruppen som fick aktiv behandling med TLA uppnådde 15% fler patienter en klinisk signifikant förbättring i AQLQ score (<math>p &lt; 0.02</math>) efter 12 månader jämfört med placebogruppen. Omräknat till Numbers Needed to Treat (NNT; <math>1/\text{absolut skillnad i responder rate}</math>) innebär detta att man behöver behandla 6.7 patienter under ett år för att en patient ska erhålla en kliniskt signifikant förbättring i livskvalitet. Likande skillnad kunde påvisas i barngruppen (<math>&lt; 12</math> år; <math>p = 0.04</math>). I den pre-specifierade subgruppsanalysen kunde man påvisa störst skillnad i effekt för patienter svår, okontrollerad astma, d.v.s. de som hade en astmakontroll test (ACT) poäng <math>&lt; 18</math> och en behandling motsvarande steg 4 vid studiestart. I denna grupp ökade AQLQ med i genomsnitt 0.79 poäng (<math>p &lt; 0.002</math>) och responder-analysen visade på en skillnad mellan grupperna motsvarande 25%, vilket omräknat till NNT blir 4.</p> <p>Även luftvägsinflammationen (FENO) reducerades signifikant med 7.1 ppb (<math>p &lt; 0.05</math>) jämfört placebo. För de patienter som hade ett förhöjt baslinjevärde (<math>\text{FENO} &gt; 45</math> ppb) var sänkningen ännu mer uttalad (<math>-29.7</math> ppb, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>För alla patienter reducerade TLA numeriskt svåra exacerbationer. Differensen mot placebo ökade med ökande svårighetsgrad. För gruppen som var okontrollerade på GINA4-behandling var exacerbationsfrekvensen per patient och år 0.23 för TLA och 0.57 för placebo (<math>p = 0.07</math>). En post-hoc analys på dessa patienter med sensibilisering mot <math>&gt; 1</math> allergen dvs. multiallergiska visade på signifikant skillnad till fördel för TLA (0.2 mot 0.7 för placebo ; <math>p = 0.02</math>).<sup>[6]</sup></p>	

## Studie B1, fortsättning

Den pre-specifierade subgruppsanalysen visade att patienter med okontrollerad astma (ACT < 18) trots behandlingssteg 4 erhöill bäst effekt av TLA-behandling.



En post-hoc analys visade en signifikant reduktion av exacerbationsfrekvensen med TLA-behandling av multiallergiska patienter med okontrollerad astma trots steg 4 behandling.



\* Inhalationssteroiddosen i GINA4 motsvarar Behandlingssteg 4 i läkemedelsverkets riktlinjer [1]

### Biverkningar:

Frekvensen och typen av biverkningar som rapporterades i studien var jämförbar i den aktiva och placebogruppen. Allvarliga biverkningar rapporterades för 17% av patienterna som fick aktiv behandling och 15% i placebogruppen – ingen bedömdes vara relaterad till behandlingen.

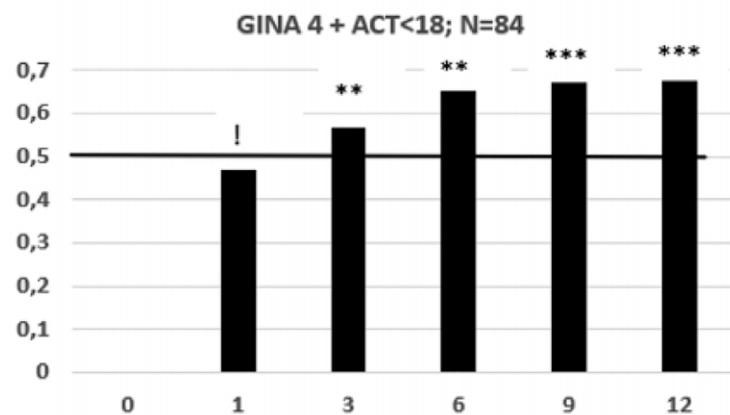


## Studie B2: 12-månaders pivotal studie (Time-to-onset) [20]

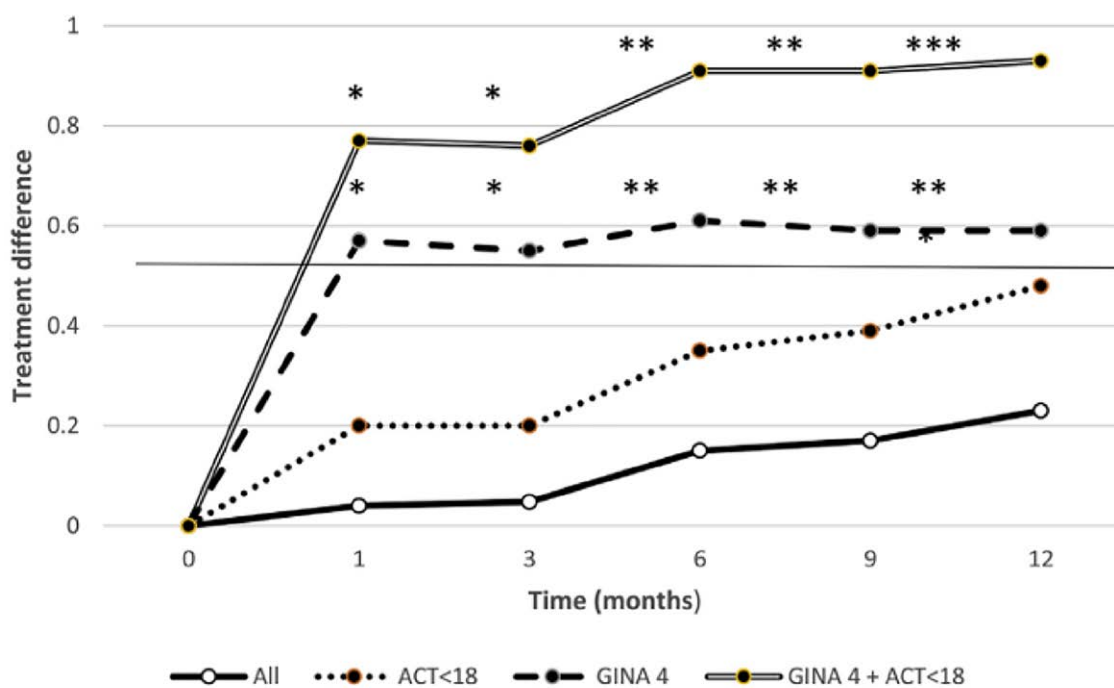
<b>Syfte:</b>	Att studera effekten av TLA-behandling i tillägg till regelbunden farmakoterapi av patienter med dålig kontrollerad perenn allergisk astma över 12 månader.
<b>Design:</b>	Randomiserad (2:1 ratio), placebokontrollerad, dubbelblind, parallellgruppsstudie som inkluderade 312 patienter med moderat till svår allergisk astma. Genomförd på 19 europeiska kliniker i 6 länder.
<b>Patient-population:</b>	<p><i>Inklusionskriterier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter 7–70 år (medel=24) med astma</li> <li>• Allergi mot katt, hund och/eller kvalster påvisat med positivt pricktest eller specifik IgE nivå på <math>\geq 0.70</math> kU/L</li> <li>• Daglig inhalationssteroid motsvarande <math>\geq 200\mu\text{g}</math> budesonide eller <math>\geq 100\mu\text{g}</math> flutikason sedan minst 6 månader</li> <li>• mini-AQLQ/PAQLQ <math>\leq 5.5</math></li> </ul> <p><i>Exklusionskriterier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rökare</li> <li>• Daglig inhalationssteroiddos <math>\geq 1200\mu\text{g}</math> budesonide eller <math>1000\mu\text{g}</math> flutikason</li> </ul>
<b>Primärt effektmått:</b>	Tid till effekt (time-to-onset, TTO) för AQLQ total i gruppen med okontrollerad svår allergisk astma.
<b>Sekundärt effektmått:</b>	<p>Tid till effektför underdomänerna av AQLQ och Sömn i gruppen med okontrollerad svår allergisk astma.</p> <p>Tid till effekt för AQLQ i alla inkluderade patienter, symptomatiska patienter och GINA 4 patienter.</p>
<p><b>Resultat:</b></p> <p>Patienter med okontrollerad astma som behandlats enligt GINA steg 4 rapporterade en statistiskt signifikant och kliniskt relevant (<math>\geq 0.5</math>) förbättring i total AQLQ score (0.57; <math>p=0,009</math>) efter 3 månaders behandling med TLA jämfört med placebo. Den kortaste tiden till behandlingssvar var inom en månad för frågan om sömn samt för "environmental domain". TTO för "emotional" och "symptom domains" var 3 månader (0.66; <math>p=0,020</math> respektive 0.64; <math>p=0,014</math>) samt 6 månader för "activity domain" (0.47; <math>p=0,036</math>). Patienter i GINA 4 och patienter med symptom (ACT&lt;18) visade också signifikanta effekter på total AQLQ men skillnaden mellan TLA och placebo var mindre.</p> <p>Nattligt undvikande av allergener med hjälp av TLA gav en statistiskt signifikant och kliniskt relevant förbättring i total AQLQ score inom 3 månader. Frågor gällande sömnkvalitet kan ge en första signal om behandlingssvar redan inom den första månadens behandling.</p>	

## Studie B2, fortsättning

Effekt över tid på total AQLQ för patienter med svår, okontrollerad astma.



Behandlingsskillnad över tid mellan TLA och placebo för frågor om sömn i AQLQ-formuläret.



## Studie C: 48-veckors omalizumab-sparande studie <sup>[21]</sup>

<b>Syfte:</b>	Att studera effektiviteten av TLA-behandling över 48 veckor på patienter med svår allergisk astma, som var kontrollerade på omalizumab och sedan slutade med omalizumab.
<b>Design:</b>	Randomiserad, kontrollerad parallellgruppsstudie där 23 patienter med svår allergisk astma, som var stabilt kontrollerade på omalizumab över 6 månader behandlades utan omalizumab men med eller utan TLA i 48 veckor.
<b>Patient-population:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter med astma</li> </ul> <p>Samtliga patienter behandlades med inhalationssteroid långverkande beta-agonist och anti-IgE preparat (omalizumab) vid studiestart.</p>
<b>Primärt effektmått:</b>	Tid till första svåra exacerbation (Cox-regression).
<b>Sekundärt effektmått:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antal exacerbationer (Fischer's test)</li> <li>• Lungfunktion</li> <li>• Astma kontrolltest (ACT)</li> <li>• FENO</li> </ul>

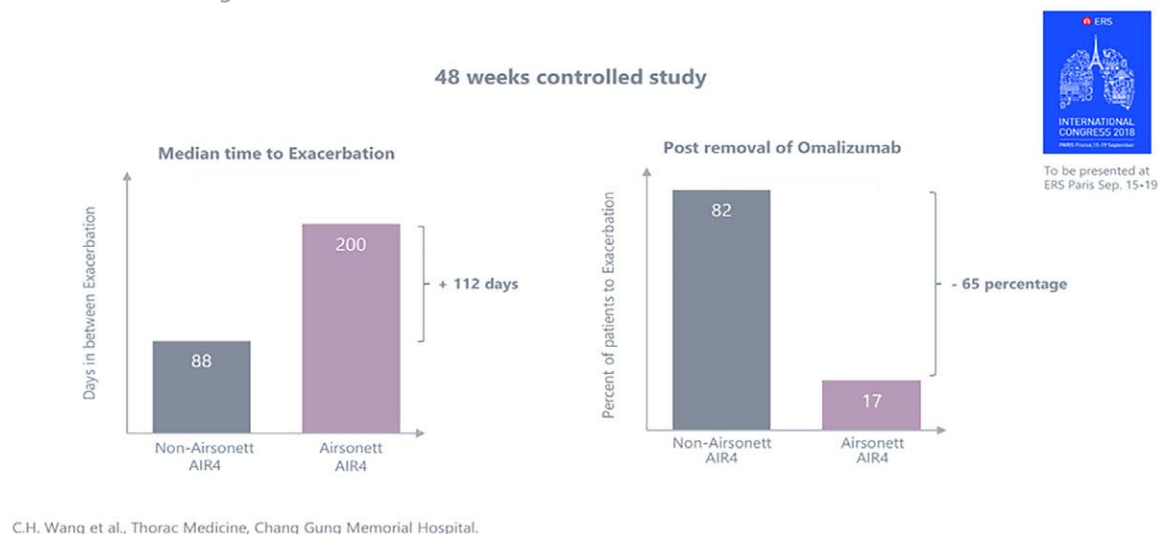
### Resultat:

Tid till första svåra exacerbationen var signifikant längre för TLA-behandlade patienter (200 dagar) jämfört med de patienter som inte behandlades med TLA (88 dagar,  $p = 0,0005$ ). Antalet exacerbationer var också signifikant till fördel för TLA ( $2/12 = 17\%$ ) visavi utan TLA ( $9/11 = 82\%$ ,  $p = 0,0001$ ). Patienterna som behandlades med TLA hade stabilt FEV1, ACQ och FENO, medan de som inte behandlades med TLA hade försämring i FEV1 och ACT och ökat FENO. Reduktion av allergen/partiklar med TLA bibehåller kontrollen av astma efter utsättande av omalizumab och kan vara ett alternativ till patienter med okontrollerad svår astma som behöver tillägg av anti-IgE terapi.

### Clinical Trials/Results – 2 (cont'd)

#### Maintain good control after withdrawal of Omalizumab therapy

- TLA treatment significantly increase time between exacerbations while at the same time reducing the need for usage of Omalizumab treatment.

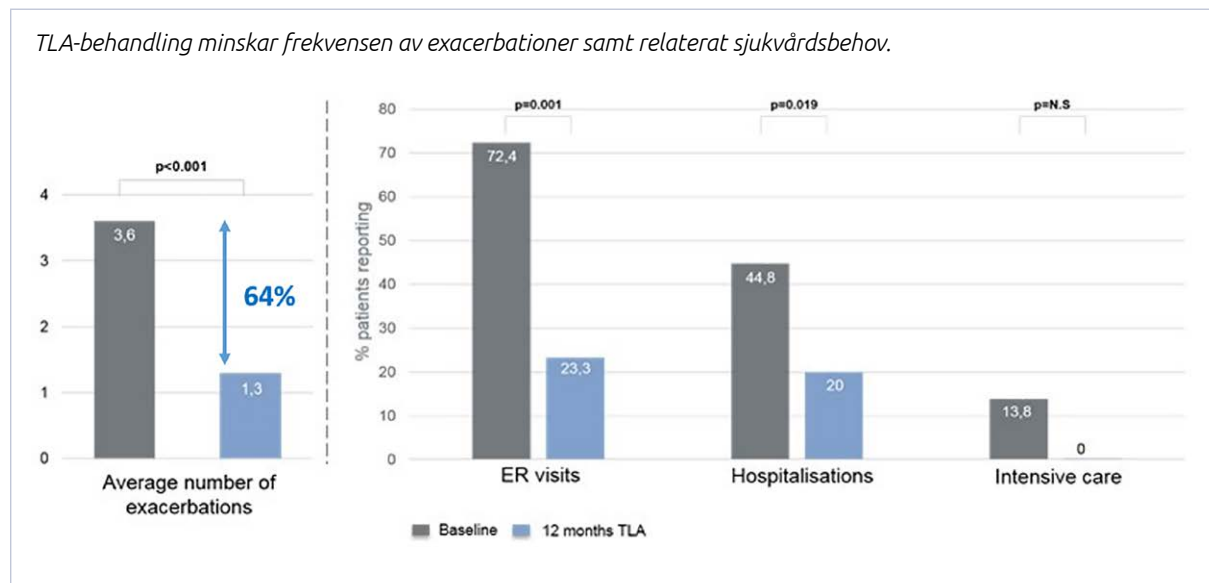


## Studie D: 12-månaders observationsstudie <sup>[22]</sup>

<b>Syfte:</b>	Att studera effektiviteten av TLA-behandling använt i klinisk praxis i tillägg till regelbunden farmakoterapi hos patienter med svår perenn allergisk astma över 12 månader.
<b>Design:</b>	Pre-, post-retrospektiv observationsstudie där man följde 30 patienter med svår allergisk astma under 12 månader vid 10 tyska kliniker specialiserade på svår astma hos barn och vuxna. (Register Schweres Asthma; German Asthma Net).
<b>Patient- population:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter 7–80 år (medel=28 år) med astma</li> <li>• Historik av minst en astmaexacerbation under året före behandlingsstart med TLA</li> </ul> <p>Samtliga patienter behandlades med inhalationssteroid (snittdos 1000 µg), tio patienter (33%) med daglig peroral steroid (OCS) och 13 (43%) behandlades med anti-IgE preparat (omalizumab) vid studiestart.</p>
<b>Primärt effektmått:</b>	<p>Intra-individuell skillnad i astmakontroll efter 12-månaders TLA behandling mätt som:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antal exacerbationer</li> <li>• behov av astma-relaterade akut besök</li> <li>• behov av astma-relaterad sjukhusinläggning</li> <li>• behov av astmarelaterad intensiv-vård</li> <li>• behov av kontinuerlig behandling med OCS och Astma kontrolltest (ACT) poäng.</li> </ul>
<b>Sekundärt effektmått:</b>	Lungfunktion, läkemedelsanvändning samt sjukskrivning och skolfrånvaro pga. astma.
<p><b>Resultat:</b></p> <p>Jämfört med året före TLA-behandling kunde man konstatera att 12 månaders behandling med TLA innebar en minskning av:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antalet exacerbationer från i genomsnitt 3.6 till 1.3 per år (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>• andelen patienter som behövt göra ett akut besök på sjukhus pga. astma från 72% till 23% (<math>p=0.001</math>)</li> <li>• andelen patienter som behövt läggas in på sjukhus pga. astma från 45 till 20% (<math>p=0.019</math>)</li> <li>• andelen patienter som behövt vård på en intensivvårdsavdelning från 13.8 till 0% (<math>p=NS</math>)</li> <li>• andelen patienter som behövde OCS minskade från 10 till 6 (<math>p=NS</math>). I övrigt resulterade 12 månaders TLA behandling i (jämfört med baslinjebesöket) bla i en signifikant och kliniskt meningsfull ökning av astmakontroll mätt som ACT</li> <li>• En förbättring i ACT test från 14.1 till 18.5 (<math>p&lt;0,0001</math>)</li> <li>• Prövarens bedömning av andelen som uppnått god astma kontroll enligt guidelines (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>• Minskad bronkiell hyperreaktivitet (<math>p&lt;0.01</math>)</li> <li>• Förbättrad lungfunktion (FEV1; <math>p&lt;0.01</math>)</li> </ul> <p>Numeriska skillnader sågs även i form av minskad medicinförbrukning, sjukskrivning och skolfrånvaro.</p>	

## Studie D, fortsättning

*TLA-behandling minskar frekvensen av exacerbationer samt relaterat sjukvårdsbehov.*





## Referenser

1. SMPA. Behandlingsrekommendationer för astma hos vuxna och barn. 2015 [26-43]. Available from: <https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Lakemedelsbehandling-vid-astma-behandlingsrekommendation-webb.pdf>.
2. Barnläkarföreningen. 2015. Available from: [http://www.barnallergisektionen.se/stenciler\\_nya06/d13\\_astma\\_steg5.pdf](http://www.barnallergisektionen.se/stenciler_nya06/d13_astma_steg5.pdf).
3. Stockholm. Stockholms läns landsting rekommendationer 2017. Available from: <https://www.vardgivarguiden.se/behandlingsstod/hjalpmedelsguiden/behovstrappor/vard-och-behandling/fysiska-funktioner/behov-av-andningsstod/hjalpmedel-for-andningsbehandling/luftrenare/>.
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). 2015. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/nr-astma-kol-halsoekonomiskt-underlag-2015.pdf>.
5. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, Bjermer L, Valovirta E, Dahl R, Von Berg A, Zetterstrom O, Warner JO, Group AS. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2012;67(3):215-21.
6. Warner JO. Use of temperature-controlled laminar airflow in the management of atopic asthma: clinical evidence and experience. Ther Adv Respir Dis. 2017;11(4):181-8.
7. Zetterström O. Renad inandningsluft nattetid kan ge god effekt vid svår astma. Best practice. 2016(13).
8. Spilak MP, Sigsgaard T, Takai H, Zhang G. A Comparison between Temperature-Controlled Laminar Airflow Device and a Room Air-Cleaner in Reducing Exposure to Particles While Asleep. PLoS One. 2016;11(11):e0166882.
9. Gore RB, Boyle RJ, Gore C, Custovic A, Hanna H, Svensson P, Warner JO. Effect of a novel temperature-controlled laminar airflow device on personal breathing zone aeroallergen exposure. Indoor Air. 2015;25(1):36-44.
10. Nakao A, Nakamura Y, Shibata S. The circadian clock functions as a potent regulator of allergic reaction. Allergy. 2015;70(5):467-73.
11. Sakaguchi M, Inouye S, Yasueda H, Shida T. Concentration of airborne mite allergens (Der I and Der II) during sleep. Allergy. 1992;47(1):55-7.
12. Lundbäck B, BH, Rönmark E. Svår astma – definition och förekomst. Allergi i Praxis. 2016;2:6-10.
13. Nordlund B, Melen E, Schultz ES, Gronlund H, Hedlin G, Kull I. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. Respir Med. 2014;108(8):1234-7.
14. Rönmark E. Allergier största sjukdomsgrupp hos svenska barn och unga vuxna. Läkartidningen. 2016;113:DWF4.
15. Moffat J, Hanna H, Gore C, et al. Temperature controlled laminar airflow for treating allergic rhinitis in children; A randomized controlled trial. Allergy 2011;66 (Supplement 94):360
16. Gore C, Gore RB, Fontanella S, et al.. Temperature-controlled laminar airflow (TLA) device in the treatment of children with severe atopic eczema: Open-label, proof-of-concept study. Clin Exp Allergy. 2018. Epub ahead of print doi: 10.1111/cea.13105 and Appendix Supplement 1

17. Jansson SA, Arnlinde MH, Dahlén SE, Lundbäck B. Okänt hur mycket astma och allergier kostar samhället. Läkartidningen. 2007 Sep 26–Oct 2;104(39):2792–6.
18. Jansson SA, Rönmark E, Forsberg B, Löfgren C, Lindberg A, Lundbäck B. The economic consequences of asthma among adults in Sweden. Respiratory Medicine. 2007 Nov;101(11):2263–70.
19. Pedroletti C, Millinger E, Dahlen B, Soderman P, Zetterstrom O. Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. Respir Med. 2009;103(9):1313–9.
20. Bjermer L, Eriksson G, Radner F, Peterson S, Warner JO. Time to onset of improvements in Quality of Life from Temperature-controlled Laminar Airflow (TLA) in severe allergic asthma. Respir Med. 2019;147:19–25.
21. Wang CH, Lo, C.Y., Kuo, H.P. A nocturnal temperature controlled laminar airflow device (TLA) maintains good control of severe allergic asthma (SAA) after withdrawal of Omalizumab. Abstract 10036; ERS 2017. 2017.
22. Schauer U, Bergmann KC, Gerstlauer M, Lehmann S, Gappa M, Brenneken A, Schulz C, Ahrens P, Schreiber J, Wittmann M, Hamelmann E, all members of the German Asthma N. Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons. Eur Clin Respir J. 2015;2.
23. Brazier P, Schauer U, Hamelmann E, Holmes S, Pritchard C, Warner JO. Economic analysis of temperature-controlled laminar airflow (TLA) for the treatment of patients with severe persistent allergic asthma. BMJ Open Respir Res. 2016;3(1):e000117.
24. Skåne. Regional riktlinje för Temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA) vid svår allergisk astma 2019. Available from: <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/medicinska-omraden/allergi/#30699>.
25. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The Airsonett temperature-controlled laminar airflow device for persistent allergic asthma NICE Medtech Innovation Briefing 8, 2014. 2014.
26. Healthcare Improvement Scotland. Airsonett: Innovative Medical Technology Overview. 2015;003/2015.

## Om Airsonett

Airsonett® är ett svenskt medicintekniskt företag som är ledande inom icke-farmakologisk behandling av patienter med allergisk svår astma. Airsonett® Air4 är en icke-invasiv medicinsk utrustning för hembehandling baserad på den patenterade tekniken Temperatur-reglerat laminärt luftflöde (TLA). Behandling med Airsonett® Air4 medför drastisk minskning av allergener och andra luftburna partiklar i patientens andningszon under vila och sömn.

Airsonett® Air4 rekommenderas av Socialstyrelsen och Barnläkarföreningen samt ingår sedan 2015 i Läkemedelsverkets riktlinjer för astmabehandling. Airsonett® Air4 är en CE-märkt medicinteknisk utrustning, Klass 1, avsedd att användas för lindring av symtom vid allergiska sjukdomar såsom allergisk astma. Den följer relevanta EU-direktiv gällande utformning, funktion, säkerhet, hälsokrav och har genomgått rigorös klinisk forskning så väl som hälsoekonomiska analyser. Airsonett® Air4 innehar ett 510(k) godkännande, klass II, från FDA. Bolagets huvudägare är SEB Venture Capital, Industrifonden och Magnus Lundberg.

För ytterligare information, besök [www.airsonett.eu/sv/](http://www.airsonett.eu/sv/)

Airsonett AB  
Kelliehousevägen 31  
SE-262 74 Ängelholm  
Sweden

info@airsonett.eu  
Phone: +46 431 40 25 30  
[www.airsonett.eu/sv/](http://www.airsonett.eu/sv/)

Airsonett UK Ltd  
St James House 13  
Kensington Square  
London W8 5HD

info@airsonett.eu  
Phone: +44 2086387400  
[www.airsonett.eu](http://www.airsonett.eu)

**Airsonett®**  
A Breath of New Life