

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2022064060 (LMST)
Sagsnr. 2022070873 (MTN)
Den 31. august 2022

Medicintilskudsnetts indstilling – Ryaltris

Orion Pharma AB har den 30. juni 2022 ansøgt om generelt tilskud til Ryaltris.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 15. august 2022.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Ryaltris,
næsespray suspension, med indehold af mometasonfuroat og olopatadin i styrkerne 25 µg og 600 µg
(herefter Ryaltris)

får generelt tilskud.

Godkendt indikation og udleveringsgruppe

Ryaltris er indiceret til behandling af moderate til svære nasale symptomer forbundet med allergisk rhinitis hos voksne og unge på 12 år og derover.¹

Ryaltris er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis og anvendelse

Den anbefalede dosis er to pust i hvert næsebor to gange dagligt.¹

Allergisk rhinitis (høfeber)

Allergisk rhinitis opfattes som en systemsygdom med øvre luftvejsinflammation forårsaget af specifikke allergener, og kan være ledsaget af almensymptomer som træthed, slaphed og hovedpine. Tilstanden kan også forekomme samtidig med astma, eksem og kronisk sinusit. Der sondres mellem sæsonbetinget sygdom og helårs-rhinitis.²

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen

Det fremgår af Lægehåndbogen², *Allergisk rhinitis (høfeber)*, at forskellige medikamentelle behandlingsformer kan benyttes herunder, antihistaminer, steroider, natriumcromoglicat, adrenergika, antileukotriener og

specifik immunterapi. Førstevalgsbehandling er lokalbehandling med steroider, som giver bedst symptomlindring (specielt mod næsetæthed). Herudover kan forebyggende behandling med antihistaminer peroralt eller lokalt anvendes, men der er ringe effekt mod næsetæthed.

Sundhedsstyrelsen

I den nationale kliniske retningslinje (NKR) fra Sundhedsstyrelsen (SST) *for behandling af høfeber (allergisk rhinokonjunktivitis)*³ (2018), er der en stærk anbefaling for at anvende nasalsteroid frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med persisterende allergisk rhinitis, eftersom nasalsteroid lindrer næsesymptomerne bedre end peroral antihistamin. Ifølge SST er der store individuelle forskelle i patientpræferencer. Hvis der er manglende effekt af en enkelt behandlingsform, kan det forsøges at kombinere flere behandlingsformer.

Studier af Ryaltris

GSP301-studie 301⁴ og GSP301-studie 304⁵

To randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III studier, der undersøgte effekten af Ryaltris sammenlignet med placebo og enkeltstofferne olopatadin og mometason hos patienter (≥ 12 år) med sæsonbettinget allergisk rhinitis i mindst to år og positiv priktest for et relevant allergen fra enten forårs- (studie 301) eller efterårssæsonen (studie 304) (samlet patientgruppe = 1180 for studie 301 og 1174 for studie 304). Behandlingsvarigheden var 14 dage.

Studiet viste, at på gennemsnitlig 12-timers morgen og aften "*reflektiv total nasal symptom score*" (rTNSS) bestående af summen af symptomerne nysen, næseflåd, nasal kløe og stoppet næse, var symptomerne signifikant reduceret ved behandling med Ryaltris sammenlignet med placebo. For behandling med Ryaltris i forhold til olopatadin i monoterapi sås mindre, men signifikante forskel i begge studier, hvilket i forhold til mometason i monoterapi kun var tilfældet i studie 304.

GSP301-studie 303⁶

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III studie, der undersøgte langtidseffekt og sikkerhed af Ryaltris sammenlignet med to placeboformuleringer hos patienter (≥ 12 år) med helårs allergisk rhinitis i mindst to år og positive priktest for et relevant allergen (samlet patientgruppe = 601). Behandlingsvarigheden var 52 uger.

Det primære endepunkt var sikkerhed og her sås ingen klinisk meningsfulde forskelle mellem Ryaltris og placeboformuleringerne.

For det sekundære endepunkt, ændring i rTNSS over tid, sås klinisk signifikant forbedring i rTNSS ved Ryaltris behandling sammenlignet med placebo over de første 6 ugers behandling. Effekten var vedvarede ved uge 30 og 52.

GSP301-studie PoC⁷

Et randomiseret, dobbeltblindet, *double-dummy*, parallelgruppe, proof-of-concept studie, der undersøgte effekten af Ryaltris en gang dagligt sammenlignet med Ryaltris to gange dagligt, Dymista/AzeFlu to gange dagligt, olopatadin i monoterapi to gange dagligt eller placebo hos voksne patienter (18-65 år) med sæsonbettinget allergisk rhinitis gennem mindst to år og med reaktion på bynke ved priktest (samlet patientgruppe = 180, n=36 i alle grupper). Behandlingsvarigheden var 14 dage og iTNSS blev rapporteret ved besøg 3 (efter første dosis) og besøg 5 (dagen efter sidste dosis).

Studiet viste en signifikant effekt af Ryaltris (både X 2 og X 1 dagligt) og Dymista/AzeFlu sammenlignet med placebo vurderet ud fra gennemsnitlig *instantaneous total nasal symptom score* (iTNSS). Ved sammenlig-

ning mellem Ryaltris og Dymista/AzeFlu sås større fald i iTNSS ved behandling med Ryaltris, men forskellen var ikke statistisk signifikant.

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Ryaltris er ■■■■■ kr. per daglig dosis.

Der er aktuelt markedsført ét kombinationspræparat (Dymista) af nasalsteroid og et antihistamin til behandling af allergisk rhinitis i Danmark, hvis behandlingspris er 5,45 kr. per daglig dosis. Dymista har generelt tilskud.

Oplysninger om andre lægemidler, der kan være relevante i behandlingen af allergisk rhinitis fremgår af Bilag A.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Ryaltris får generelt tilskud.

Vi begrundet vores indstilling med, at Ryaltris har en sikker og værdifuld effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Ryaltris er godkendt til behandling af moderate til svære nasale symptomer forbundet med allergisk rhinitis hos voksne og unge på 12 år og derover, og at effektdokumentationen, som stammer fra randomiserede studier, viser signifikant effekt på behandling af allergisk rhinitis.

Vi lægger vægt på, at Sundhedsstyrelsen i NKR *for behandling af høfeber (allergisk rhinokonjunktivitis) (2018)*³, i forbindelse med en stærk anbefaling for at anvende nasalsteroid frem for peroral antihistamin til behandling af persisterende allergisk rhinitis, skriver, at der ved manglende effekt af en enkelt behandlingsform, kan det forsøges at kombinere flere behandlingsformer, og at der er store individuelle forskelle i patientpræferencer.

Vi lægger endvidere vægt på, at det fremgår af Lægehåndbogen om *Allergisk rhinitis (2020)*², at forskellige medikamentelle behandlingsformer, herunder, antihistaminer, steroider, natriumcromoglicat, adrenergika, antileukotriener og specifik immunterapi kan benyttes til behandling af allergisk rhinitis.

Vi vurderer, at Ryaltris er et behandlingsalternativ til lægemidlet Dymista, som aktuelt er det eneste markedsførte kombinationspræparat med indhold af nasalsteroid og antihistamin.

Vi vurderer, at behandlingsprisen på ■■■■■ kr. per dag for Ryaltris står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet stilles overfor Dymista, som har generelt tilskud og koster 5,45 - 5,48 kr. per dag. Vi vurderer, at effekten af Ryaltris er sammenlignelig med effekten af Dymista og lægger ved denne vurdering vægt på resultaterne af det kliniske studie GSP301-PoC⁸, jævnfør ovenfor.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Ryaltris, som betyder, at lægemidlet ikke kan have generelt tilskud.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Ryaltris. Lægemiddelstyrelsen. 25. maj 2022. Offentliggjort 30. maj 2022. Besøgt 31. august 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR EPL%252FHuman%252FR%252FRyaltris%252C%252520n%2525c3%2525a6sespray%252C%252520sus pension%25252025%25252b600%252520mikrogram-do-sis.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=ad3ef928e16d99bf6793a5f30b2b32e8&entity_type=productresume &q=Ryaltris&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Allergisk rhinitis (høfeber). Lægehåndbogen. Opdateret 10. marts 2020. Besøgt 31. august 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oere-naese-hals/tilstande-og-sygdomme/naese-og-bihuler/allergisk-rhinitis-hoefeber/>
- ³ NKR: Behandling af høfeber (allergisk rhinokonjunktivitis). Sundhedsstyrelsen. 24. juni 2015. Opdateret: 2018. Version 1.1. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/nkr-hoefeber>
- ⁴ Hampel FC., Pedinoff AJ, Jacobs RL, Caracta CF, and Tantry SK. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2019. 40(4): p. 261-272.
- ⁵ Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, and Tantry SK. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019. 122(6): p. 630-638.
- ⁶ Segall N, Prenner B, Lumry W, Caracta CF, and Tantry SK. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2019. 40(5): p. 301-310.
- ⁷ Patel P, Salapatek AM, and Tantry SK. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019. 122(2): p. 160-166.
- ⁸ Patel P, Salapatek AM, and Tantry SK. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019. 122(2): p. 160-166.

Prisoversigt for Ryaltris
Priser per 11. juli 2022

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per dosis
Ryaltris, næsespray, suspension (mometasonfuroat og olopatadin)	R01AD59	Behandling af moderate til svære nasale symptomer forbundet med allergisk rhinitis hos voksne og unge på 12 år og derover.	-	B	25 µg + 600 µg	240 doser	■	To pust i hvert næsebor to gange dagligt.	■
Kombinationspræparater									
Azelastin og fluticasonpropionat, næsespray, suspension (Dymista)	R01AD58	Lindring af symptomer på moderat til svær sæsonbettinget og vedvarende allergisk rhinitis, hvor monoterapi med enten intranasal antihistamin eller glukokortikoid ikke vurderes tilstrækkelig.	Generelt tilskud	B	137 + 50 µg/dosis	120 doser	163,45	Et pust i hvert næsebor to gange daglig	5,45
						3 x 120 doser	493,40		5,48
Enkelstofpræparater									
Steroidholdige præparater									
Beclometason-dipropionat, næsespray, suspension (Beconase)	R01AD01	Forebyggende lokal steroidbehandling af høfeber, helårshinitis.	Klausuleret tilskud til <i>Kronisk rhinitis. Høfeber.</i>	HA18	50 µg/dosis	200 doser	128,55	2 pust i hvert næsebor 2 gange dagligt	5,14
Budseonid, næsespray, suspension (fx Benarhin)	R01AD5	Forebyggende lokal steroidbehandling af høfeber hos voksne fra 18 år.	Klausuleret tilskud til <i>Allergisk rhinitis.</i>	HA18	32 µg/dosis	120 doser	70,00	1-2 pust i hvert næsebor 2 gange dagligt	2,33-4,67
		Behandling og forebyggelse af tegn og symptomer på sæsonbettinget og vedvarende allergisk rhinitis.	Generelt tilskud	B	32 µg/dosis	120 doser	206,00	4 pust i hvert næsebor dagligt	13,73
					64 µg/dosis	120 doser	92,20	2 pust i hvert næsebor dagligt	3,07
3 x 120 doser	249,75	2,78							
Fluticason, næsespray, suspension (Otrason)	R01AD08	Forebyggende lokal steroidbehandling af høfeber og helårshinitis hos voksne.	Klausuleret tilskud til <i>Kronisk rhinitis. Høfeber.</i>	HA18	50 µg/dosis	60 doser	91,80	1-2 pust i hvert næsebor en gang dagligt	3,06-6,12
			Generelt tilskud	B		120 doser	40,70		0,68-1,36

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per dosis
Mometason, næsespray, suspension (fx Mommox)	R01AD09	Symptomatisk behandling af voksne med sæsonbetinget allergisk rhinitis, efter at sæsonbetinget allergisk rhinitis først er blevet diagnosticeret hos lægen.	Klausuleret tilskud til <i>Allergisk rhinitis</i> .	HA18	50 µg/dosis	60 doser	70,35	1-2 pust i hvert næsebor en gang dagligt	2,35-4,69
		Symptomatisk behandling af voksne og børn på 3 år og derover med sæsonbetinget rhinitis eller helårsrhinitis.	Generelt tilskud			140 doser	33,00		0,47-0,94
						3 x 140 doser	69,35		0,33-0,66
Triamcinolon, næsespray, suspension (Nasacort)	R01AD11	Behandling af allergisk rhinitis, der enten er sæsonbetinget eller giver symptomer hele året hos voksne og børn i alderen 2 år og derover.	Generelt tilskud	B	55 µg/dosis	120 doser	114,40	1 pust i hvert næsebor en gang daglig	1,91
Fluticasonfuroat, næsespray, suspension (Avamys)	R01AD12	Behandling af symptomer på allergisk rhinitis.	Generelt tilskud	B	27,5 µg/dosis	120 doser	88,85	1-2 pust i hvert næsebor en gang dagligt	1,48-2,96
Antihistaminholdige præparater									
Levocabastin, næsespray, suspension (Benaliv)	R01AC02	Allergisk sæsonbetinget rinitis.	Klausuleret tilskud til <i>Allergisk rhinitis</i> .	HF	50 µg/dosis	150 doser	Uden fast pris	2 pust i hvert næsebor 2 gange dagligt	Uden fast pris
Azelastin, næsespray, opløsning (Allergodil)	R01AC03	Allergisk rinit.		HF	0,14 mg/dosis	70 doser	Uden fast pris	1 pust i hvert næsebor 2 gange daglig.	Uden fast pris
Øvrige lægemiddelstoffer									
Xylometazolin, næsespray, opløsning (fx Klarigen)	R01AA07	Temporær symptomatisk behandling af nasal kongestion på grund af rhinitis eller sinusitis.	Intet tilskud	HF	1 mg/ml	10 ml	Uden fast pris	1 pust i hvert næsebor højst 3 gange daglig	Uden fast pris
Ipratropiumbromid, næsespray, opløsning (fx Atrovent Nasal)	R01AX03	Symptomatisk lindring af rhinorrhea (vandig hypersekretion) ved rhinitis.	Klausuleret tilskud til <i>Kronisk Rhinitis</i> .	HA	21 µg/dosis	180 doser	148,75	2 pust i hvert næsebor 2-3 gange daglig.	3,30-9,92
						360 doser	321,00		3,57-10,70

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Dosis ifølge produktresumé.