

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Ryaltris (mometasonfuroat+olopatidin)

Utvärderad indikation

Ryaltris avsett för vuxna och barn 12 år och äldre för behandling av måttliga till svåra nasala symtom i samband med allergisk rinit

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Ryaltris
Aktiv substans	Mometasonfuroat + olopatidin
ATC-kod	R01AD59
Beredningsform	Nässpray, suspension
Företag	Orion Pharma AB (lokal företrädare)
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	17-18 november
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Måttlig till svår allergisk rinit
Sjukdomens svårighetsgrad	Låg
Relevant jämförelsealternativ	Dymista
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] SEK (AIP)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ryaltris	25 µg/dos + 600 µg/dos	240 doser	156,00	203,93

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Marie Löfling (medicinsk utredare) och Elin Borg (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1779/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall**

- Allergisk rinit (AR) är ett inflammatoriskt tillstånd som framkallas av en immunreaktion i nässlemhinnan. Tillståndet karaktäriseras kliniskt av nysning, rinnsnuva, klåda i näsan och nästäppa. Det är en vanlig sjukdom med en prevalens i Sverige på någonstans mellan 10–25 procent för både vuxna och barn.
- Ryaltris är ett läkemedel som är avsett för behandling av vuxna och barn 12 år och äldre med måttliga till svåra nasala symtom i samband med allergisk rinit.
- Ryaltris är ett kombinationsläkemedel som innehåller de aktiva substanserna mometasonfuroat och olopatidin.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för Ryaltris utgörs av kombinationsläkemedlet Dymista eftersom både Ryaltris och Dymista innehåller en kombination av glukokortikoid och antihistamin samt att båda dessa läkemedel bedöms utgöra behandlingsalternativ för samma population av patienter.
- Kliniska studier som gjorts på vuxna och barn 12 år och äldre med allergisk rinit, där Ryaltris utvärderades mot placebo samt olopatadinhydroklorid och mometasonfuroat i monoterapi, visar att Ryaltris är effektivt när det gäller att minska symtom vid säsong- och perennbetingad AR.
- Företaget antar jämförbar effekt mellan Ryaltris och jämförelsealternativet och har inkommit med en kostnadsjämförelse mellan Ryaltris och Dymista.
- TLV bedömer att den kliniska evidensen från en direkt jämförande studien mellan Ryaltris och Dymista visar att de båda produkterna har jämförbar behandlingseffekt vid behandling av AR.
- Då effekten bedöms vara jämförbar bedömer TLV att det är relevant att utföra en kostnadsjämförelse, och jämför därför läkemedelskostnaden per dag baserat på den rekommenderade dosen i produktresumén för läkemedlet.
- Utfallet av prisjämförelsen visar att Ryaltris har en lägre behandlingkostnad än Dymista oavsett vilken förpackning av Dymista som används.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmånerna m.m. är uppfyllda för att Ryaltris ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas.

Innehållsförteckning

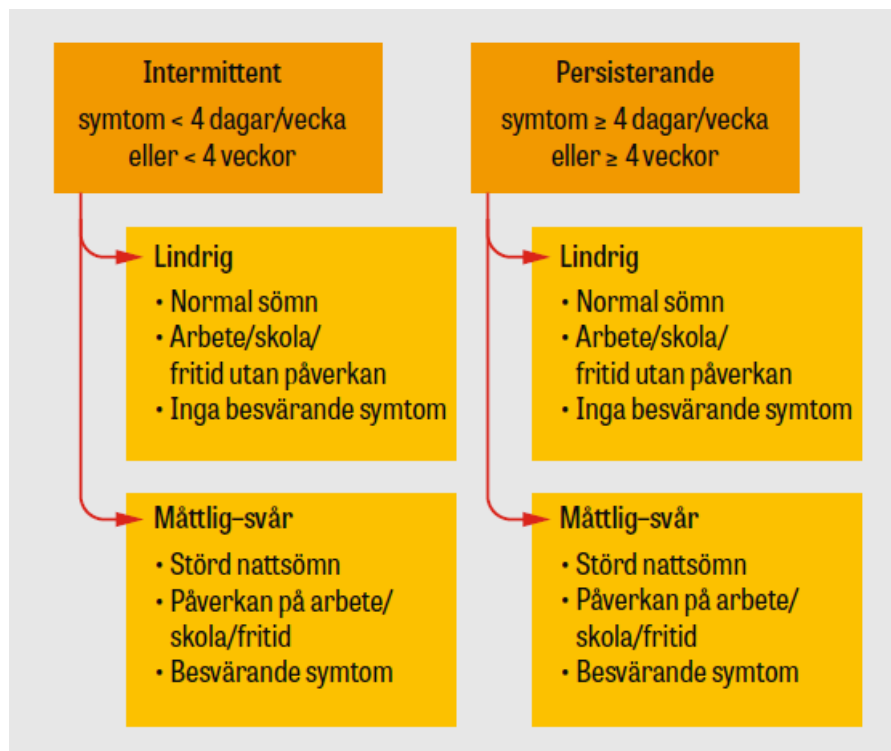
1	Medicinskt underlag	1
1.1	Allergisk rinit.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.2.1	Indikation.....	2
1.2.2	Verkningsmekanism.....	2
1.2.3	Dosering/administrering	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
1.3.2	Jämförelsealternativ	3
1.3.3	Svårighetsgrad för tillståndet.....	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
1.4.1	Kliniska studier för effekt och säkerhet	4
1.4.2	Direkt jämförande studie mot Dymista	6
2	Hälsoekonomi	8
2.1	Dosering	8
2.2	Kostnader för läkemedel	8
2.3	Företagets kostnadsjämförelse	8
2.4	TLV:s kostnadsjämförelse	8
3	Subvention och prisnivåer i andra länder	9
	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	9
4	Regler och praxis	10
4.1	Den etiska plattformen	10
4.2	Författningstext m.m.	10
5	Sammanvägning	10
6	Referenser	12
	Bilagor	13
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	13

1 Medicinskt underlag

1.1 Allergisk rinit

Allergisk rinit (AR) är ett inflammatoriskt tillstånd som framkallas av en immunreaktion i nässlemhinnan. Den immunologiska obalansen framkallas av IgE-antikroppar (immunoglobulin klass E). Tillståndet karaktäriseras kliniskt av nysning, rinnsnuva, klåda i näsan och nästäppa. Nässymtomen förekommer ofta tillsammans med konjunktivit där vanliga symtom är klåda och röda ögon. Personer med perenn rinit (PAR)¹ har ofta även astmatiska besvär. Även om de flesta som har AR har milda symtom, som kan behandlas enkelt och effektivt, så har vissa personer mer allvarliga och ihållande problem, som kan påverka vardagen negativt.

Beroende på den tidpunkt på året när patienten har symtom, indelades AR tidigare i säsong (SAR)²-, perenn- eller yrkesbetingad rinit. Den nya klassificeringen, enligt AIRA guidelines³, baseras i stället på duration och svårighetsgrad och indelas i "intermittent" eller "persisterande" sjukdom samt "lindrig" eller "måttlig-svår" beroende på symptom och livskvalitet, se Figur 1 nedan. Dock används fortfarande den äldre indelningen säsongsbunden oftast i Sverige.



Figur 1. Klassifikation av allergisk rinit [1]

Prevalensen varierar mycket mellan olika länder men förefaller öka i världen, så även i Norden. I Sverige ligger prevalenstalet någonstans mellan 10–25 procent för både vuxna och barn, och det har skett en stadig ökning i prevalens från 1960-talet fram till nu [1]. AR ger i regel inte upphov till svårartade sjukdomstillstånd men kan leda till nedsatt livskvalitet avseende fysiska, psykologiska, sociala och mentala funktioner. Symptomen är reversibla, antingen spontant eller efter behandling.

¹ Perenn (helårs) allergisk rinit, PAR

² Säsongsbunden allergisk rinit, SAR

³ AIRA: Allergic rhinitis and its impact on asthma; en arbetsgrupp inom allergisk rinit i WHO:s regi

1.2 Läkemedlet

Ryaltris, nässpray är ett kombinationsläkemedel som innehåller de aktiva substanserna mometasonfuroat och olopatidin.

Läkemedlet godkändes av svenska Läkemedelsverket genom den decentraliserade godkännandeprocessen den 19 maj 2021.

1.2.1 Indikation

Ryaltris är avsett för vuxna och barn 12 år och äldre för behandling av måttliga till svåra nasala symtom i samband med allergisk rinit.

1.2.2 Verkningsmekanism

Ryaltris innehåller två aktiva substanser: mometasonfuroat och olopatidin.

- Mometasonfuroat tillhör en grupp läkemedel som kallas kortikosteroider (steroider) som minskar inflammation, som ofta finns vid allergisk rinit.
- Olopatidin tillhör en grupp läkemedel som kallas antihistaminer. Antihistaminer fungerar genom att hämma frisättningen av ämnen som förmedlar allergiska reaktioner och som kroppen producerar som en del av en allergisk reaktion. Detta minskar symtomen vid allergisk rinit

1.2.3 Dosering/administrering

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

Vanlig rekommenderad dos är två puffar i vardera näsborren två gånger dagligen (morgon och kväll).

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Merparten av de läkemedel som rekommenderas vid AR finns som receptfria alternativ. Det är därför vanligt att patienten redan har självmedicinerat innan de uppsöker primärvården. Vid misstanke om AR gör läkaren en utredning för att ta reda på vilka ämnen patienten är allergisk mot. I utredningen läggs stor vikt vid patientens egen beskrivning av besvären men vid osäkerhet kan ett ”pricktest” utföras. Rekommendationen är att i första hand minska kontakt med det allergiframkallande ämnet. Om inte det är möjligt, eller tillräckligt, kan läkemedel användas. Målet med behandling är att patienten ska bli så fri från besvär som möjligt och kunna utföra dagliga aktiviteter med bibehållen livskvalitet.

Läkemedelsbehandling vid måttlig-svår allergisk rinit

Läkemedel för behandling av AR ges i de flesta fall intranasalt eller oralt. Läkemedlen har ingen långtidseffekt efter utsättandet och därför krävs underhållsbehandling vid persisterande sjukdom. I en rad studier har den relativa effekten av dessa läkemedel jämförts, varvid intranasala kortikosteroider har varit de mest effektiva men valet av behandling beror på många andra kriterier.

I Sverige är första linjens behandling av måttliga till svåra nasala symtom förknippade med AR intranasala glukokortikoider. Vid otillfredsställande behandlingseffekt kan nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras. Vid terapivikt kan systemiska glukokortikoider ges som kortvarig behandling av AR. Specifik immunoterapi (hyposensibilisering) kan övervägas när behandling enligt ovan inte ger önskad effekt. Leukotrienantagonister har dokumenterad effekt på astma och samtidig allergisk rinit [2].

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger i sin ansökan att enligt svenska behandlingsrekommendationer kan vid otillfredsställande behandlingseffekt nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras. Den enda tillgängliga produkten som är en kombination av ett antihistamin och en glukokortikoid är Dymista, nässpray. Även om den produkten inte innehåller samma aktiva substanser, har Ryaltris och Dymista liknade indikationer och kan förväntas användas för samma patientpopulation.

Företaget anger i sin ansökan om subvention att Dymista utgör relevant jämförelsealternativ till Ryaltris.

TLV:s diskussion

En av de ingående substanserna i Ryaltris, glukokortikoiden mometasonfuroat, är välkänd och ingår i en rad olika nässprayer inom förmånerna. Beträffande lokala antihistaminer finns endast ett tillgängligt på den svenska marknaden i form av en nässpray, levokabastin. I aktuellt ärende utgörs antihistaminet av substansen olopatidin, en substans som inte finns som aktiv substans inom någon annan nässpray inom förmånerna.

Enligt dagens behandlingsriktlinjer för svår till måttlig AR kan, vid otillfredsställande behandlingseffekt av intranasala glukokortikoider, nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras. Sedan maj 2013 finns produkten Dymista inom läkemedelsförmånerna. Denna produkt är en nasal spray och ett kombinationsläkemedel bestående av antihistaminet azelastin samt glukokortikoiden flutikason. Dymista används för behandling av svår till måttlig AR.

Då produkten Dymista, med en indikation som överensstämmer med den för Ryaltris, redan finns inom läkemedelsförmånerna, samt då en av substanserna (olopatidin) inte finns i relevant beredningsform, bedömer TLV att det inte är kliniskt relevant att jämföra kombinationsläkemedlet Ryaltris mot de enskilt ingående substanserna i monoterapi. Den kliniskt mest relevanta jämförelsen då det finns en kombinationsprodukt blir därför mot Dymista då produkterna bedöms utgöra behandlingsalternativ för samma patientpopulation.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ för Ryaltris utgörs av kombinationsläkemedlet Dymista eftersom både Ryaltris och Dymista innehåller en kombination av glukokortikoid och antihistamin. Dessa två produkter bedöms utgöra behandlingsalternativ för samma population av patienter, det vill säga de som inte uppnått tillfredsställande behandlingseffekt av intranasala glukokortikoider.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för måttlig till svår allergisk rinit som *låg*, senast i utredningen av Dymista (dnr 213/2013). Denna bedömning baserades på att patienternas allvarliga besvär utgörs av ett eller flera av följande symtom: sömnproblem, hämmad effekt av dagliga aktiviteter som arbete, skola, fritid och idrott samt plågsamma symtom. TLV finner inga skäl att i denna utredning frånga tidigare bedömning.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Tabell 1 Sammanfattning över relevanta studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
--------	--------------	----------------------	------------------	--------

GSP301-301 [3]	Fas III, multicenter, randomiserad, parallell, dubbelblind, placebokontrollerad. Behandlingsperiod: 14 dagar	Två puffar av GSP301 ⁴ (665µg+25µg) två gånger per dag jämfördes mot: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Olopatidin (665µg) • Mometason (25µg) 	vuxna och barn 12 år och äldre med SAR Antal patienter: 1180	Läkemedelsverket bedömer att GSP301 två gånger per dag visade en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förbättring i det primära effektmåttet rTNSS jämfört mot placebo (P <0.0001) och olopatadin (P=0.0029). Mot mometason visades en kliniskt meningsfull förbättring som dock inte var signifikant (P=0,0587)
GSP301-304 [4]	Fas III, multicenter, randomiserad, parallell, dubbelblind, placebokontrollerad. Behandlingsperiod: 14 dagar	Två puffar av GSP301 (665µg+25µg) två gånger per dag jämfördes mot: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Olopatidin (665µg) • Mometason (25µg) 	vuxna och barn 12 år och äldre med SAR Antal patienter: 1176	Läkemedelsverket bedömer att GSP301 två gånger per dag visade en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förbättring i det primära effektmåttet rTNSS jämfört mot placebo (P<0.0001), olopatadin (P=0.028) och mometason (P=0,019)
GSP301-303 [5]	Fas III, randomiserad, parallell, dubbelblind, placebokontrollerad. Behandlingsperiod: 52 veckor	Två puffar av GSP301 (665µg+25µg) två gånger per dag jämfördes mot: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo 	vuxna och barn 12 år och äldre med PAR Antal patienter: 601	GSP301 två gånger per dag tolererades väl, var säkert och gav statistiskt signifikant förbättring av PAR i nasala symtom jämfört med placebo under 52 veckor
GSP301-Study PoC [6]	Fas I, randomiserad, parallell, dubbelblindad, placebokontrollerad, "proof-of-concept" studie utförd i en EEC ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • GSP301, en gång per dag • GSP, två gånger per dag • Azelastin-flutikason (Dymista /AzeFlu) • Olopatidin • Placebo 	Antal patienter: 180	GSP301 som administrerades en eller två gånger dagligen gav statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo och olopatidin i monoterapi. GSP301 var också effektivare än azelastin-flutikason, men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

1.4.1 Kliniska studier för effekt och säkerhet

Marknadsgodkännandet av Ryaltris byggde på två kliniska studier (GSP 301–301 och GSP 301-304).

⁴ GSP301; olopatidin 665µg och mometason 25µg, marknadsförs under namnet Ryaltris

⁵ EEC: environmental exposure chamber; en exponeringskammare där exponering av luftburna antigen kan kontrolleras och studeras

Metod

1180 (GSP301-301) och 1176 (GSP301-304) patienter med måttlig till svår SAR randomiserades (1:1:1:1) till en av fyra behandlingsgrupper: GSP301 (Ryaltris), placebo, olopatidin eller mometason.

Primärt effektmått utgjordes av genomsnittlig förändring (ett medelvärde av morgon och kvällsmätning) från baslinjen av reflekterande totala nasala symtompoäng (rTNSS)⁶ över två veckor. Sekundärt effektmått utgjordes av genomsnittlig förändring (ett medelvärde av morgon och kvällsmätning) från baslinjen av iTNSS⁷ över två veckor.

Studierna utvärderade också säkerhet och tolerabilitet av läkemedlen.

Resultat

Medelåldern för de inkluderade patienterna i de fyra behandlingsgrupperna sträckt sig från 38,7–39,6 år i studie GSP301-301 och 39,2–39,9 år i studie GSP301-304 och majoriteten av patienterna var kvinnor, 64,6 procent i studie GSP301-301 och 62,9 procent i studie GSP301-304. Samtliga patienter hade en måttlig till svår AR vid baslinjen med ett genomsnittligt värde (morgon och kväll) i rTNSS från 10,1–10,3 för båda studierna och ett genomsnittligt värde (morgon och kväll) i iTNSS från 9,2–9,4 (GSP301-301) och 9,2–9,6 (GSP301-304).

Tabell 2 sammanfattar resultat från det primära effektmåttet i de två studierna. Båda studierna visade en statistisk signifikant förbättring i rTNSS över 14 dagar vid behandling med GSP301 jämfört med placebo och jämfört med olopatidin. I jämförelse med mometason visades båda studierna en kliniskt relevant effekt men effektskillnaden var signifikant bättre endast i studie GSP301-304.

⁶ rTNSS: reflective total nasal symptom score; summan av symtomscore för nästäppa, rinorré, näskläda och nysningar senaste 12 timmarna

⁷ iTNSS: instantaneous total nasal symptoms – totala nässymtomscore i slutet av det 24h långa dosintervallet

Tabell 2. Effekteresultat från kliniska studier, GSP301-301 och GSP301-304

Genomsnittlig förändring från baslinjen av reflekterande totala nasala symtompöäng (rTNSS) över två veckor* hos vuxna och ungdomar ≥ 12 år med säsongsbunden allergisk rinit i studie GSP 301-301 (fullständig analysuppsättning)

Behandling (2 puffar/näsborre två gånger dagligen)	N	Baslinje	Förändring från baslinje	Ryaltris skillnad i behandlingseffekt		
		Medelvärde	LS medelvärde	LS medelvärde	95% KI	P-värde†
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38, -0,57)	<0,0001
Olopatadinhydroklorid	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01, -0,21)	0,0029
Mometasonfuroat	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79, 0,01)	0,0587

Genomsnittlig förändring från baslinjen av reflekterande totala nasala symtompöäng (rTNSS) över två veckor* hos vuxna och ungdomar ≥ 12 år med säsongsbunden allergisk rinit i studie GSP 301-304 (fullständig analysuppsättning)

Behandling (2 puffar/näsborre två gånger dagligen)	N	Baslinje	Förändring från baslinje	Ryaltris skillnad i behandlingseffekt		
		Medelvärde	LS medelvärde	LS medelvärde	95% KI	P-värde†
Ryaltris	291	10,09	-3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	-2,44	-1,09	(-1,49, -0,69)	<0,001
Olopatadinhydroklorid	290	10,16	-3,08	-0,44	(-0,84, -0,05)	0,028
Mometasonfuroat	293	10,20	-3,05	-0,47	(-0,86, -0,08)	0,019

* Medeltal AM (ante meridium) och PM (post meridium) rTNSS för varje dag (högsta möjliga poäng = 12) och medeltal för behandlingsperioden på två veckor.

† P-värden är nominella

KI= konfidensintervall; LS= least square (minsta kvadratmetoden)

Långtidsuppföljning

Studie GSP301-303 var en långtidsuppföljningsstudie där säkerhet och tolerabilitet vid behandling med GSP301 och placebo undersöktes. 601 patienter med PAR inkluderades till den 52 veckor långa studien. De inkluderade patienterna hade en medelålder som sträckt sig från 40,4–42,1 år i de olika behandlingsgrupperna och medelvärdet i rTNSS vid baslinjen var jämförbara mellan grupperna.

Resultaten från studien visade att GSP301 tolererades väl under 52 veckors behandling och behandlingen visade ingen kliniskt relevant skillnad mellan grupperna avseende andelen biverkningar (AE) och andra säkerhetsparametrar.

Studien visade även på signifikanta och kliniskt meningsfulla förbättringar i rTNSS och iTNSS vid behandling med GSP301 jämfört med placebo vid sex, 30 och 52 veckors behandling. Även livskvaliteten för patienterna förbättrades under studien.

Biverkningar

De vanligast förekommande biverkningarna under användning med Ryaltris var dysgeusi (en substansspecifik oangenäm smak) epistaxis (näsblödning) och obehag i näsan.

1.4.2 Direkt jämförande studie mot Dymista

I ansökan till TLV har företaget även lämnat in resultat från ytterligare en studie, studie GSP301-Studie PoC. Denna studie utvärderar GSP301 i en daglig dos (QD) och två dagliga doser

(BID) mot Dymista (AzeFlu), olopatidin och placebo. 180 patienter mellan 18 och 65 år (medelålder 41,6 år) med SAR inkluderades i studien var av 176 patienter fullföljde hela studien.

Resultat från studien visade att alla tre behandlingar GSP301 QD, GSP301 BID samt Dymista, var statistiskt signifikant bättre och visade kliniskt meningsfull förbättring i iTNSS mot placebo efter 14 dagars behandling. Kliniskt meningsfull förbättring sågs även då BID och QD GSP301 jämfördes med Dymista. Dock var denna skillnad inte kliniskt signifikant (BID GSP301: $P=0,12$; QD GSP301: $P=0,44$)

TLV:s bedömning: I de kliniska studierna som gjordes på vuxna och barn 12 år och äldre med allergisk rinit visades statistiskt signifikanta förbättrade nasala symtom efter behandling med Ryaltris jämfört med placebo samt olopatadinhydroklorid och mometasonfuroat i monoterapi. I en direkt jämförelse mot jämförelsealternativet Dymista har Ryaltris visat en kliniskt betydelsefull förbättring, även om dessa resultat inte var statistiskt signifikanta. TLV bedömer att det är rimligt att anta att Ryaltris och Dymista har jämförbar behandlingseffekt baserat på tillgänglig klinisk evidens.

2 Hälsoekonomi

Företaget antar jämförbar effekt mellan Ryaltris och Dymista och har därför inkommit med en kostnadsjämförelse mellan de två behandlingsalternativen. I både företagets och TLV:s kostnadsjämförelse understiger behandlingskostnaden för Ryaltris kostnaden för Dymista.

2.1 Dosering

Enligt produktresumén för Ryaltris är den rekommenderade dosen för patienter inom den godkända indikationen två puffar i vardera näsborren två gånger dagligen, det vill säga 8 puffar totalt per dag. Den rekommenderade dosen för Dymista är en sprayning i varje näsborre två gånger dagligen, det vill säga 4 sprayningar totalt per dag.

2.2 Kostnader för läkemedel

Tabell 3 Kostnader för ansökt läkemedel (Ryaltris) och jämförelsealternativet (Dymista)

Produktnamn	Styrka	Förpackning	Kostnad SEK (AUP)
Ryaltris	600µg olopatidin + 25µg mometason/dos	240 doser	203,93
Dymista	125µg azelastine + 50 µg flutikasonpropionat	120 doser	239,47
Dymista	125µg azelastine + 50 µg flutikasonpropionat	3x120 doser	647,03

2.3 Företagets kostnadsjämförelse

Företaget antar jämförbar effekt mellan Ryaltris och jämförelsealternativet och har inkommit med en kostnadsjämförelse mellan Ryaltris och Dymista. Ryaltris har ett lägre pris (AUP) per dag för behandling av AR jämfört med Dymista vid dosering enligt produktresumén för de båda läkemedlen i företagets beräkningar.

Tabell 4 Kostnadsjämförelse mellan Ryaltris och Dymista

Produktnamn	Förpackningsstorlek	Totalt antal doser per dag	Antalet dagar per förpackning	Kostnad per dag SEK (AUP)
Ryaltris	240 doser	8	30	6,80
Dymista	120 doser	4	30	7,98
Dymista	360 doser	4	90	7,19

2.4 TLV:s kostnadsjämförelse

Eftersom effekten bedöms vara jämförbar mellan Ryaltris och Dymista är det relevant med en kostnadsjämförelse. TLV gör liksom företaget bedömningen att jämförelsen mellan Ryaltris och jämförelsealternativet bör göras utifrån läkemedelskostnad per dag, baserat på den rekommenderade dosen i produktresumén för respektive läkemedel. Jämförelsealternativet Dymista finns inom läkemedelsförmånerna som ett originalläkemedel och fem parallellimporterade produkter. TLV jämför dock inte med parallellimporterade eller parallelldistribuerade läkemedel. Relevant pris för jämförelsealternativet utgörs därför av priset på Dymista Meda AB:s två dosförpackningar, 239,47 kronor (AUP) för 120 doser och 647,03 kronor (AUP) för 360 doser. Detta är samma priser som företaget angivit i sin ansökan och som anges i tabell 4 ovan. Utfallet av kostnadsjämförelsen visar att Ryaltris har en lägre behandlingskostnad än Dymista oavsett vilken förpackning av Dymista som används.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets kostnadsjämförelse som grundas på läkemedelskostnad per dag utifrån rekommenderad dosering för Ryaltris och Dymista är relevant. TLV konstaterar att behandlingskostnaden med Ryaltris är lägre än med jämförelsealternativet Dymista.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 5 Företagets uppgifter om pris och subvention i andra länder

Country	Local Currency	PPP (AIP)	Reimbursement status (Y/N)
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

4 Regler och praxis

4.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5 Sammanvägning

Ryaltris är en nässpray som innehåller två verksamma substanser, glukokortikoiden mometasonfuroat och antihistaminet olopatidin. Enligt indikationen ska Ryaltris användas för vuxna och barn 12 år och äldre för behandling av måttliga till svåra nasala symtom i samband med allergisk rinit (AR).

AR är ett inflammatoriskt tillstånd som framkallas av en immunreaktion i nässlemhinnan. Tillståndet karaktäriseras kliniskt av nysning, rinnsnuva, klåda i näsan och nästäppa. Symtomen kan vara framträdande under en specifik säsong, till exempel pollensäsongen eller vara mer bestående under större delen av året.

I Sverige är första linjens behandling av måttliga till svåra nasala symtom förknippade med AR intranasala glukokortikoider. Vid otillfredsställande behandlingseffekt kan nasala glukokortikoider och antihistaminer kombineras. Målet med behandling är att patienten ska bli så fri från besvär som möjligt och kunna utföra dagliga aktiviteter med bibehållen livskvalitet.

För patienter med måttlig till svår AR som behöver en nasal behandling med ett kombinationsläkemedel bestående av ett antihistamin och en glukokortikoid finns kombinationsläkemedlet Dymista, nässpray inom läkemedelsförmånerna. Det finns inga ytterligare nasala kombinationspreparat inom läkemedelsförmånerna för behandling vid AR. Det finns nässprayer som innehåller mometason som monoterapi men det finns ingen produkt som innehåller olopatidin som nasal monoterapi. TLV bedömer att den kliniskt mest relevanta jämförelsen är mot ett kombinationsläkemedel och då finns endast Dymista att tillgå. Direkt jämförande kliniska studier har visat på jämförbar effekt mellan Ryaltris och Dymista.

Företaget har inkommit med en kostnadsjämförelse mellan Ryaltris och Dymista där de visar att behandling med Ryaltris understiger kostnaden för behandling med Dymista. TLV har bedömt den relativa effekten mellan Ryaltris och Dymista som jämförbar och bedömer vidare att en kostnadsjämförelse är relevant. TLV gör liksom företaget bedömningen att kostnadsjämförelsen mellan produkterna bör göras genom att läkemedelskostnaden per dag jämförs baserat på den rekommenderade dagliga dosen i produktresumén för respektive läkemedel. Det begärda priset för Ryaltris ger en lägre daglig behandlingskostnad än behandling med Dymista

oavsett om den större förpackningen om 360 doser eller den mindre förpackningen om 120 doser av Dymista används. I de fall behandling med både intranasalt antihistamin och glukokortikoid är motiverad bedömer TLV att Ryaltris i jämförelse med Dymista ger en likvärdig patientnytta till en lägre kostnad för patienter med måttlig till svår AR.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmånerna m.m. är uppfyllda för att Ryaltris ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas.

6 Referenser

- [1] M. Holmstrom, A. Davidsson, and J. Hellgren, "[Allergic rhinitis affects one third of the population]," *Lakartidningen*, vol. 113, Apr 5 2016. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27046750>. Allergisk rinit drabbar en tredjedel av befolkningen - Individualiserad behandling viktig for att uppnå symtomfrihet.
- [2] "Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer "Läkemedelsbehandling vid astma- behandlingsrekommendation. Tryckt version: 2015: (3)."
- [3] F. C. Hampel, A. J. Pedinoff, R. L. Jacobs, C. F. Caracta, and S. K. Tantry, "Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis," *Allergy Asthma Proc*, vol. 40, no. 4, pp. 261-272, Jul 3 2019, doi: 10.2500/aap.2019.40.4223.
- [4] G. N. Gross, G. Berman, N. J. Amar, C. F. Caracta, and S. K. Tantry, "Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis," *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 122, no. 6, pp. 630-638 e3, Jun 2019, doi: 10.1016/j.anai.2019.03.017.
- [5] N. Segall, B. Prenner, W. Lumry, C. F. Caracta, and S. K. Tantry, "Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis," *Allergy Asthma Proc*, vol. 40, no. 5, pp. 301-310, Sep 1 2019, doi: 10.2500/aap.2019.40.4233.
- [6] P. Patel, A. M. Salapatek, and S. K. Tantry, "Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study," *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 122, no. 2, pp. 160-166 e1, Feb 2019, doi: 10.1016/j.anai.2018.10.011.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.