



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM)

INDICAȚIE: *pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani pentru tratamentul simptomelor de intensitate medie până la severă asociate rinitei alergice*

Data depunerii dosarului	16.05.2024
Numărul dosarului	15995

PUNCTAJ: 64



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM)
1.2. DC: Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie
1.3 Cod ATC: R01AD59
1.4 Data eliberării APP: iulie 2021
1.5. Deținătorul de APP: Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Republica Cehă
1.6. Tip DCI: DCI nou
1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Spray nazal, suspensie
Concentrație	25 micrograme/ 600 micrograme/ doza
Calea de administrare	nazală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID prevăzut cu o pompă dozatoare manuală din PP, conținând 240 doze spray nazal, susp. (3 ani după ambalare pt. comercializare; după prima deschidere 2 luni)

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 698/18.07.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID prevăzut cu o pompă dozatoare manuală din PP, conținând 240 doze spray nazal, susp. (3 ani după ambalare pt. comercializare; după prima deschidere 2 luni)
Concentrație	25micrograme/600micrograme/doza
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	70,07
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	70,07

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Ryaltris este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani pentru tratamentul simptomelor de intensitate medie până la severă asociate rinitei alergice.

Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și mai mare)

Doza uzuală recomandată este de câte 2 pulverizări în fiecare nară de două ori pe zi (dimineața și seara).



Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani

Ryaltris nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

Insuficiența hepatică și renală

Nu există studii efectuate la pacienți cu afecțiuni renale sau hepatice, totuși, luând în considerare absorbția, metabolizarea și eliminarea substanțelor active, nu este de așteptat să fie necesară ajustarea dozei la acești pacienți.

Mod de administrare

Pentru administrare nazală.

Înainte de administrarea primei doze, pacienții sunt sfătuiți să agitate energic flaconul și să activeze pompa de 6 ori (până se obține un spray uniform). Dacă pompa nu a fost utilizată pentru 14 zile sau mai mult, înainte de următoarea utilizare, aceasta trebuie reactivată prin 2 pulverizări până se observă eliberarea unui spray uniform.

Flaconul trebuie agitat energic pentru minimum 10 secunde înainte de fiecare utilizare. După pulverizare, duza flaconului trebuie ștearsă cu atenție cu o batistă sau material textil iar capacul trebuie pus la loc pentru a evita blocarea duzei. Flaconul trebuie aruncat după consumarea numărului stabilit de utilizări sau după 2 luni de la prima utilizare.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: decongestionante și alte medicamente nazale de uz topic, corticosteroizi/mometazonă, combinații.

Ryaltris conține clorhidrat de olopatadină și furoat de mometazonă, substanțe care au mod de acțiune diferit și generează efecte sinergice în ceea ce privește ameliorarea simptomelor rinitei alergice.

Olopatadina este o substanță cu efect antialergic/antihistaminic selectiv puternic care își exercită efectele prin multiple mecanisme distincte de acțiune. Antagonizează histamina (mediatorul principal al răspunsului alergic la om).

Furoatul de mometazonă este un glucocorticoid cu acțiune topică, cu proprietăți antiinflamatoare locale. Este probabil ca, în cea mai mare parte, mecanismul responsabil pentru efectele antialergice și antiinflamatoare ale furoatului de mometazonă să rezide în capacitatea acestuia de a inhiba eliberarea mediatorilor reacțiilor alergice.

Furoatul de mometazonă inhibă semnificativ eliberarea leucotrienelor din leucocite pentru pacienții cu alergii. În culturile celulare furoatul de mometazonă a demonstrat potență mare în inhibarea sintezei și eliberarea IL-1, IL-5, IL-6 și TNF α ; este de asemenea un inhibitor potent al producerii de leukotriene. Suplimentar este un inhibitor extrem de potent al citokinelor Th2, IL-4; și IL-5 din celulele umane T-CD4+.

Rinită alergică - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Rinita alergică (RA) este o boală atopică ce se manifestă prin simptome precum strănut, congestie nazală, rinoree clară și prurit nazal. Este un răspuns imun mediat de IgE împotriva antigenilor inhalați în faza imediată, cu o fază tardivă ulterioară mediată de leucotriene.

RA poate fi clasificată fie sezonieră (intermitentă), fie perenă (cronică), aproximativ 20% dintre cazuri fiind sezoniere, 40% perene și 40% având caracteristici ale ambelor. Pe lângă simptomele nazale, pacienții cu RA pot prezenta și conjunctivită alergică asociată, tuse neproductivă, disfuncție a trompei lui Eustachio și sinuzită cronică. Odată diagnosticată, RA poate fi tratată cu o varietate de modalități, glucocorticoizii intranazali fiind terapia de primă linie.

Comparativ cu alte afecțiuni medicale, RA poate să pară mai puțin gravă deoarece nu este asociată cu morbiditate și mortalitate severă. Totuși, povara și costurile sunt considerabile. RA reduce calitatea vieții multor pacienți, afectând calitatea somnului și funcția cognitivă și cauzând iritabilitate și oboseală. RA este asociată cu scăderea performanței școlare și la locul de muncă, în special în timpul sezonului de vârf al polenului.

Epidemiologie

Prevalența rinitei alergice bazată pe diagnosticul medicului este de aproximativ 15%. Totuși, prevalența bazată pe numărul pacienților cu simptome nazale, este estimată a fi de până la 30%. Se cunoaște faptul că RA atinge un vârf în decada a doua până la a patra a vieții și apoi scade treptat. Incidența RA în populația pediatrică este, de asemenea, destul de ridicată, făcând-o una dintre cele mai comune afecțiuni cronice pediatrice. Conform datelor furnizate de Studiul Internațional pentru Astm și Alergii în Copilărie, 14,6% subiecți din grupa de vârstă 13-14 ani și 8,5% din grupa de vârstă 6-7 ani prezintă simptome de rinoconjunctivită datorate rinitei alergice. Rinita alergică sezonieră pare să fie mai comună în grupa de vârstă pediatrică, în timp ce rinita cronică este mai prevalentă la adulți.

Prevalența RA confirmată la adulți în Europa variază între 17% și 28,5%. Studiile recente arată că prevalența RA a crescut în special în țările cu prevalență inițial mică.

Management și tratament

Rinita alergică este în mare parte un diagnostic clinic stabilit pe baza unui istoric detaliat și a unui examen fizic. Un răspuns pozitiv la tratamentul empiric cu un glucocorticoid nazal poate susține diagnosticul. Un diagnostic formal este posibil fie prin testarea serică pentru IgE specific pentru alergeni, fie prin testarea cutanată pentru alergii.

Tratamentul pentru rinita alergică (RA) implică mai multe abordări pentru a controla simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții pacienților. Iată principalele modalități de tratament:

1. Evitarea alergenilor – identificarea și evitarea factorilor declanșatori, în special la cei cu simptome sezoniere, este recomandată, deși nu este întotdeauna practică (exemplu: păstrarea ferestrelor închise în

timpul sezonului de polen, folosirea de purificatoare de aer, evitarea expunerii la acarieni de praf, mușegaiuri și păr de animale).

2. Administrare medicamente precum:

- a. Antihistaminice: disponibile fără prescripție medicală (OTC) sau pe bază de rețetă, ajută la reducerea strănutului, mâncărimei și a rinoreei (de exemplu: cetirizina, loratadina, fexofenadina). Antihistaminicele intranazale, cum ar fi azelastina, au un debut rapid și sunt mai eficiente decât antihistaminicele orale în ameliorarea simptomelor nazale.
- b. Glucocorticoizi intranazali: sunt considerați tratamentul de primă linie pentru RA moderată până la severă (de exemplu: fluticazona, mometazona, beclometazona și budesonida).
- c. Decongestionante: utilizate pe termen scurt pentru a reduce congestia nazală: pseudoefedrina și oximetazolina. Utilizarea prelungită a decongestionanților nazale poate crește riscul de congestie nazală de tip rebound (rinita medicamentoasă) și, prin urmare, nu ar trebui să fie folosită mai mult de o săptămână.
- d. Stabilizatori de mastocite: precum cromolina sodică, care ajută la prevenirea eliberării de histamină.
- e. Antagoniști ai receptorilor de leucotriene: montelukast poate fi utilizat în combinație cu alte medicamente pentru a reduce simptomele. Administrați în monoterapie, aceștia nu sunt la fel de eficienți ca glucocorticoizii intranazali.

3. Imunoterapia specifică (desensibilizarea):

- a. Injectabilă (SCIT): administrarea treptată a dozelor crescătoare de alergen pentru a reduce sensibilitatea organismului la acesta. Dozele săptămânale crescătoare sunt administrate timp de 6 până la 8 luni, urmate de doze de întreținere timp de 3 până la 5 ani.
- b. Sublinguală (SLIT): administrarea unei tablete care conține alergen sub limbă pentru a obține un efect similar cu imunoterapia injectabilă.

4. Tratament combinat: combinația dintre antihistaminice și glucocorticoizi intranazali poate fi eficientă pentru controlul simptomelor mai severe.

5. Modificări ale stilului de viață:

- a. Spălături nazale cu soluție salină: ajută la eliminarea alergenilor și la reducerea simptomelor nazale. Soluțiile izotonice sunt mai benefice pentru adulți, în timp ce soluțiile hipertone pot fi mai eficiente pentru copii.
- b. Umidificarea aerului: folosirea unui umidificator pentru a menține aerul umed și pentru a reduce iritația nazală.

Eficacitate și siguranță clinică

În 2 studii clinice (GSP 301-301 și GSP 301-304) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mult cu rinită alergică, Ryaltris administrat în două spray-uri în fiecare nară de două ori pe zi a îmbunătățit simptome nazale (care cuprind rinoree, congestie nazală, strănut și mâncărime nazală) în comparație cu placebo, clorhidrat de olopatadină singur și furoat de mometazonă singur. Rezultatele celor două studii clinice sunt rezumate în Tabelul 1 și în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 1: Modificarea medie față de valoarea inițială în scorurile Simptomelor Nazale Totale Reflexive de peste 2 săptămâni* la adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani cu rinită alergică sezonieră în studiul GSP 301-301 (set complet de analiză)

Tratament (2 pufuri/nară de două ori pe zi)	N	Valoarea inițială	Modificarea față de Valoarea inițială	Efectul tratamentului cu Ryaltris		
				Diferența		
		Mediana	Mediana LS	Mediana LS	95% Î	Valoarea p [†]
Ryaltris	299	10,1	-3,48	--	--	--
Placebo	283	10,2	-2,50	-0,98	(-1,38, -0,57)	<0,0001
Olopatadină HCl	294	10,3	-2,87	-0,61	(-1,01, -0,21)	0,0029
Mometazonă furoat	294	10,2	-3,09	-0,39	(-0,79, 0,01)	0,0587

Tabelul 2: Modificarea medie față de valoarea inițială în scorurile Simptomelor Nazale Totale Reflexive de peste 2 săptămâni* la adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani cu rinită alergică sezonieră în studiul GSP 301-304 (set complet de analiză)

Tratament (2 pufuri/nară de două ori pe zi)	N	Valoarea inițială	Modificarea față de Valoarea inițială	Efectul tratamentului cu Ryaltris		
				Diferența		
		Mediana	Mediana LS	Mediana LS	95% Î	Valoarea p [†]
Ryaltris	291	10,09	3,52	--	--	--
Placebo	290	10,32	2,44	1,09	(1,49, 0,69)	<0,001
Olopatadină HCl	290	10,16	3,08	0,44	(0,84, 0,05)	0,028
Mometazonă furoat	293	10,20	3,05	0,47	(0,86, 0,08)	0,019

* - Media AM și PM rTNSS pentru fiecare zi (scor maxim = 12) și media pe perioada de tratament de 2 săptămâni.

† - Valorile p sunt nominale.

Î= interval de încredere; LS= cel mai mic pătrat;

Profilul de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu Ryaltris a fost disgeuzia (un gust neplăcut asociat cu o anumită substanță), epistaxis și discomfort nazal.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În studiile clinice și din analiza datelor după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse, clasificate conform convenției următoare: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1.000 și ≤ 1/100), rare (≥ 1/10.000 și ≤ 1/1.000), foarte rare (< 1/10.000) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse din studii clinice

Frecvență	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Aparate, organe și Sisteme				
Infecții și infestări			Vaginoză bacteriană	Faringită* Infecții ale tractului respirator superior*
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice, angioedem, bronhospasm și dispnee*
Tulburări psihiatrice			Anxietate Depresie Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie (gust neplăcut)	Amețeli Cefalee Somnolență	Letargie Migrenă	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată Xeroftalmie Disconfort ocular	Cataractă* Glaucom* Creșterea presiunii intraoculare*
Tulburări acustice și vestibulare			Durere auriculară	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis Disconfort nazal	Uscăciune nazală	Inflamație nazală Tulburări ale mucoasei nazale Durere orofaringiană Strănut Iritație a gâtului	Perforație a septului nazal*
Tulburări gastrointestinale		Xerostomie* Durere abdominală Greață	Constipație Limbă dureroasă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Lacerație	

* - Raportate după utilizarea corticosteroizilor

Pot apărea reacții adverse sistemice ale unor corticoizi cu administrare nazală, în special în cazul administrării în doze mari pentru perioade lungi de timp.

Întârzierea creșterii a fost raportată la copii și adolescenți tratați cu corticosteroizi nazali. Întârzierea creșterii poate fi posibilă și la adolescenți.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, la data de 31 august 2022, a aprobat pentru medicamentul cu DCI COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM) și DC Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie, având indicația terapeutică „*Ryaltris este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani pentru tratamentul simptomelor de intensitate medie până la severă asociate rinitei alergice*”:

- *aviz favorabil* pentru rambursare pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, pentru tratamentul simptomelor nazale moderate până la severe ale rinitei alergice, ca a doua opțiune, atunci când monoterapia cu antihistaminice sau cu corticoizi intranazali nu este considerată suficientă.
- *aviz nefavorabil* în alte situații clinice: pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, pentru care monoterapia cu antihistaminice (orale sau intranazale) sau corticoizi intranazali este considerată suficientă.

De asemenea, Comisia consideră că **beneficiul terapeutic** al medicamentului RYALTRIS (asocierea de clorhidrat de olopatadină și furoat de mometazonă), suspensie pentru pulverizare nazală, este:

- **moderat** doar la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, pentru tratamentul simptomelor nazale moderate până la severe ale rinitei alergice, exclusiv ca a doua opțiune, atunci când monoterapia cu antihistaminice sau cu corticoizi intranazali nu este considerată suficientă.
- **insuficient** pentru pacienții pentru care monoterapia cu antihistaminice (orale sau intranazale) sau corticoizi intranazali este considerată suficientă.

Având în vedere:

- demonstrarea superiorității medicamentului RYALTRIS (asocierea de clorhidrat de olopatadină și furoat de mometazonă) față de placebo și față de clorhidratul de olopatadină în tratamentul simptomatic al rinitei alergice sezoniere (primăvara și toamna), la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, în ceea ce privește îmbunătățirea criteriului principal de evaluare a simptomelor nazale (scor rTNSS), cu o cantitate de efect modestă;
- demonstrarea superiorității medicamentului RYALTRIS (asocierea de clorhidrat de olopatadină și furoat de mometazonă) față de furoatul de mometazonă în tratamentul simptomatic al rinitei sezoniere asociate cu alergeni de toamnă, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, în ceea ce privește îmbunătățirea criteriului principal de evaluare a simptomelor nazale (scor rTNSS), cu o cantitate de efect modestă;
- absența comparației față de administrarea concomitentă a unui antihistaminic H1 și a unui corticoid intranazal;
- absența datelor robuste privind eficacitatea în rinita alergică perenă;

- absența datelor robuste privind calitatea vieții;
- relevanța clinică a criteriilor de evaluare principale;
- riscurile privind încetinirea creșterii copiilor și efectele adverse legate de trecerea sistemică în cazul unui tratament prelungit;

Comisia de Transparență consideră că RYALTRIS (asocierea de clorhidrat de olopatadină și furoat de mometazonă) *nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical oferit (ASMR V) comparativ cu asocierile de antihistaminice și corticoizi intranazali în tratamentul simptomelor nazale moderate până la severe ale rinitei alergice, ca a doua opțiune, atunci când monoterapia cu antihistaminice sau cu corticoizi intranazali nu este considerată suficientă.*

Locul în strategia terapeutică

RYALTRIS (asocierea de clorhidrat de olopatadină și furoat de mometazonă), suspensie pentru pulverizare nazală, este *o opțiune terapeutică suplimentară*, fiind o a doua opțiune pentru tratamentul simptomelor nazale moderate până la severe ale rinitei alergice sezoniere și perene, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, atunci când monoterapia cu antihistaminice sau cu corticoizi intranazali nu este considerată suficientă.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Pe site-ul oficial al autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie, NICE, nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM) și DC Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie, pentru indicația terapeutică *„Ryaltris este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani pentru tratamentul simptomelor de intensitate medie până la severă asociate rinitei alergice”*.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2418 din 05 noiembrie 2021 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică *„pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste pentru tratamentul simptomelor nazale moderate până la severe asociate cu rinita alergică”*, combinația clorhidrat de olopatadină / furoat de mometazonă monohidrat (Ryaltris®) este acceptat pentru **utilizare restricționată** în cadrul NHS Scotland. **Restricția SMC** se referă la *utilizarea medicamentului atunci când monoterapia cu antihistaminic intranazal sau cu glucocorticoid nu este considerată suficientă.*

Combinația clorhidrat de olopatadină / furoat de mometazonă monohidrat (Ryaltris®) oferă o opțiune suplimentară de tratament cu antihistaminic și glucocorticoid într-un singur spray nazal. SMC a acceptat anterior o combinație alternativă de antihistaminic / glucocorticoid pentru utilizare în rinita alergică.

Pentru pacienții la care combinația de clorhidrat de olopatadină și furoat de mometazonă monohidrat este o alegere terapeutică adecvată, Ryaltris® furnizează cele două substanțe active într-un singur spray nazal.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului A22-125, publicat la data de 27 februarie 2023, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar al combinației de olopatadină/furoat de mometazonă* în comparație cu un glucocorticoid intranasal administrat în asociere cu un antihistaminic intranasal, ca terapie de comparație adecvată (ACT), *la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste pentru tratamentul simptomelor nazale moderate până la severe asociate rinitei alergice*.

Deoarece nu există studii relevante disponibile pentru evaluarea beneficiilor, nu există niciun indiciu de beneficiu suplimentar al combinației olopatadină/furoat de mometazonă în comparație cu ACT. Prin urmare, un **beneficiu suplimentar nu este dovedit**.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA emisă la data de 01 iunie 2023 pentru indicația terapeutică: „*Ryaltris este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste pentru tratamentul simptomelor nazale moderate până la severe asociate rinitei alergice*”, conform autorizației de punere pe piață din 17 noiembrie 2021, **nu dovedește un beneficiu suplimentar** al combinației olopatadină/furoat de mometazonă față de terapia de comparație adecvată. Terapia de comparație adecvată (ACT) a fost determinată de G-BA și este reprezentată de un glucocorticoid intranasal (inGCS) administrat în asociere cu un antihistaminic intranasal (INAH).

Studiul GSP301-PoC este inadecvat pentru a dovedi un beneficiu suplimentar al combinației olopatadină/mometazonă față de terapia de comparație adecvată. Durata studiului de numai 14 zile este considerată prea scurtă în faza comparativă randomizată a studiului pentru evaluarea timpurie a beneficiului pentru o boală cronică. În concluzie, **beneficiul suplimentar al combinației olopatadină/furoat de mometazonă față de terapia de comparație adecvată nu este dovedit la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu simptome nazale moderate până la severe asociate rinitei alergice**.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, Berlin Chemie A. Menarini SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul DCI COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM) și DC Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie, având indicația terapeutică: „*Ryaltris este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani pentru tratamentul simptomelor de intensitate medie până la severă asociate rinitei alergice*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 11 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Slovacia, Spania, Suedia și Marea Britanie.



4. COSTURILE TERAPIEI

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

“c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.** Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. **Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”;**

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul cu DC DYMISTA și DCI COMBINATII (AZELASTINUM+FLUTICASONUM).

În Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, DCI COMBINATII (AZELASTINUM+FLUTICASONUM) se regăsește în SUBLISTA B (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință) fiind notat cu **, la poziția 220.



Conform RCP, indicația terapeutică a medicamentului cu DC Dymista este următoarea: *Ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră și perenă moderate până la severe dacă monoterapia cu antihistaminice intranazale sau glucocorticoizi nu este considerată suficientă.*

Pe baza celor prezentate anterior, considerăm că medicamentul cu **DC DYMISTA** și **DCI COMBINATII (AZELASTINUM+FLUTICASONUM)** corespunde definiției comparatorului prezentată anterior și va fi utilizat pentru calculul costurilor terapiei.

Calculul costurilor terapiei cu DC Dymista 137 micrograme/50 micrograme/doză spray nazal suspensie

Conform RCP:

Adulți și adolescenți (în vârstă de 12 ani și peste această vârstă):

O acționare (doză) în fiecare fosă nazală de două ori pe zi (dimineața și seara).

Fiecare gram de suspensie conține clorhidrat de azelastină 1.000 micrograme și propionat de fluticazonă 365 micrograme. O acționare (doză de 0,14 g) eliberează clorhidrat de azelastină 137 micrograme (= 125 micrograme de azelastină) și propionat de fluticazonă 50 micrograme.

Dymista spray nazal este adecvat pentru administrarea de lungă durată. Durata tratamentului trebuie să corespundă cu perioada de expunere alergică.

Cost terapie per pacient

	<i>Dymista 137 micrograme/50 micrograme/doză spray nazal suspensie - Cutie cu 1 flac. din sticlă brună, de capacitate 25 ml, a 23 g spray nazal, susp. (cel puțin 120 doze eliberate), prevăzute cu pompă de pulverizare + aplicator nazal din PP</i>
<i>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</i>	83,25 lei
<i>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</i>	83,25 lei
<i>Necesar doze/ an</i>	1.460
<i>Necesar flacoane/ an</i>	12,16 ~ 13
<i>Cost terapie/ an</i>	1.082,25 lei

Calculul costurilor terapiei cu DC Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie

Conform RCP:

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și mai mare):

Doza uzuală recomandată este de câte 2 pulverizări în fiecare nară de două ori pe zi (dimineața și seara).

O doză eliberată (fiecare acționare a pompei eliberează o doză măsurată) conține furoat de mometazonă monohidrat echivalent cu furoat de mometazonă 25 micrograme și clorhidrat de olopatadină echivalent cu olopatadină 600 micrograme.

Pentru administrare nazală.



Cost terapie per pacient

	Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie - Cutie cu 1 flac. din PEID prevăzut cu o pompă dozatoare manuală din PP, conținând 240 doze spray nazal, susp. (3 ani după ambalare pt. comercializare; după prima deschidere 2 luni)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	70,07 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	70,07 lei
Necesar doze/ an	2.920
Necesar flacoane/ an	12,16 ~ 13
Cost terapie/ an	910,91 lei

La data prezentei evaluări, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Ryaltris generează mai mult de **15,83%** economii față de comparator, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar negativ**.

Statutul de compensare al medicamentului

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...]:

„k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)²; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe “procent” de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește quantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din quantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; **dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D**; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din quantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mica decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”.

Conform RCP Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie:

Doze și mod de administrare:

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și mai mare):

Doza uzuală recomandată este de câte 2 pulverizări în fiecare nară de două ori pe zi (dimineața și seara).

O doză eliberată (fiecare acționare a pompei eliberează o doză măsurată) conține furoat de mometazonă monohidrat echivalent cu furoat de mometazonă 25 micrograme și clorhidrat de olopatadină echivalent cu olopatadină 600 micrograme.

Pentru administrare nazală.

CANAMED: Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.- Republica Cehă) este condiționat în cutie cu 1 flac. din PEID prevăzut cu o pompă dozatoare manuală din PP, conținând 240 doze spray nazal, susp. (3 ani după ambalare pt. comercializare; după prima deschidere 2 luni), având un preț maximal cu TVA de **70,07 lei**.

Cost anual tratament cu doza maximă: **910,91 lei**.

Cost lunar tratament cu doza maximă: **70,07 lei**.

DC	Cost tratament lunar	Coplața pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Coplața pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplața pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Salariul minim brut Iulie 2024	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie	70,07 lei	7,007 lei	35,035 lei	56,056 lei	3.700 lei	740 lei	370 lei

Menționăm că reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, Berlin Chemie A. Menarini SRL, a solicitat în cererea depusă pentru evaluarea tehnologiilor medicale pentru medicamentul cu DCI COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM) și DC Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie, includerea acestuia în **Sublista B**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință.

Având în vedere statutul de compensare în baza prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr.1 la Ordinul MS nr.861/2014 cu modificările și completările ulterioare, și a calculelor aferente stabilirii statutului de compensare, DCI COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM) îndeplinește condiția de includere în **Sublista D**.

Recomandăm ca rambursarea medicamentului cu DCI COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM) în sublista corespunzătoare să rămână la latitudinea autorităților de specialitate din cadrul CNAS.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	64

6. CONCLUZII

- Rinita alergică (RA) este o boală atopică ce se manifestă prin simptome precum strănut, congestie nazală, rinoree clară și prurit nazal. Este un răspuns imun mediat de IgE împotriva antigenilor inhalați în faza imediată, cu o fază tardivă ulterioară mediată de leucotriene.
- RA poate fi clasificată fie sezonieră (intermitentă), fie perenă (cronică), aproximativ 20% dintre cazuri fiind sezoniere, 40% perene și 40% având caracteristici ale ambelor.
- Prevalența RA confirmată la adulți în Europa variază între 17% și 28,5%. Studiile recente arată că prevalența RA a crescut în special în țările cu prevalență inițial mică. Rinita alergică sezonieră pare să fie mai comună în grupa de vârstă pediatrică, în timp ce rinita cronică este mai prevalentă la adulți.

- În prezent, ghidurile de tratament recomandă o varietate de tratamente medicale pentru managementul rinitei alergice, precum antihistaminice, glucocorticoizi intranazali, decongestionante nazale, stabilizatori de mastocite, antagoniști ai receptorilor de leucotriene. De asemenea, se recomandă și imunoterapia specifică.
- RYALTRIS (COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM)) este folosit ca o a doua opțiune pentru tratamentul simptomelor nazale moderate până la severe ale rinitei alergice sezoniere și perene, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, atunci când monoterapia cu antihistaminice sau cu corticoizi intranazali nu este considerată suficientă.
- Ryaltris este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani pentru tratamentul simptomelor de intensitate medie până la severă asociate rinitei alergice.
- În 2 studii clinice (GSP 301-301 și GSP 301-304) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mult cu rinită alergică, Ryaltris administrat în două spray-uri în fiecare nară de două ori pe zi a îmbunătățit simptome nazale (care cuprind rinoree, congestie nazală, strănut și mâncărime nazală) în comparație cu placebo, clorhidrat de olopatadină singur și furoat de mometazonă singur.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM) și DC Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie**, pentru indicația terapeutică: „*Ryaltris este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani pentru tratamentul simptomelor de intensitate medie până la severă asociate rinitei alergice*”, întrunește punctajul de **incluere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA D.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI COMBINAȚII (OLOPATADINUM+MOMETASONUM) și DC Ryaltris 25 micrograme/ 600 micrograme/doză spray nazal suspensie**, pentru indicația terapeutică: „*Ryaltris este indicat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 12 ani pentru tratamentul simptomelor de intensitate medie până la severă asociate rinitei alergice*”.



Referințe bibliografice:

1. RCP Ryaltris (RCP_13994_07.07.21.pdf (anm.ro))
2. Aviz HAS (RYALTRIS 600µg/25µg/dose, (has-sante.fr))
3. SMC ADVICE 2418 (olopatadine-hydrochloride mometasone-furoate-monohydrate-ryaltris-abb-final-nov-2021-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk))
4. Decizie IQWIG (A22-125 - Olopatadine/mometasone - Extract of dossier assessment - Version 1.0 (iqwig.de))
5. Decizie G-BA (Benefit assessment procedure for the active ingredient olopatadine/mometasone (allergic rhinitis, ≥ 12 years) - Federal Joint Committee (g-ba.de))
6. Ghiduri AAFP (<https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/clinical-recommendations/all-clinical-recommendations/allergic-rhinitis.html>)
7. Ghiduri ARIA (https://www.euroforea.eu/sites/default/files/2018-08/2017_aria_2016_revision_2.pdf)
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538186/>

Raport finalizat in data de: 21.08.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu