



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Olopatadin/Mometason

Vom 1. Juni 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11
5.	Beschluss	13
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen	20
2.	Bewertungsentscheidung	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
2.2	Nutzenbewertung	20
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	27
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	27
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	28
5.1	Stellungnahme der Glenmark Arzneimittel GmbH als Vertreter der Berlin-Chemie AG	28
5.2	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	47

D.	Anlagen	51
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	51
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Olopatadin/Mometason am 1. Dezember 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. November 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt

werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung (Patientenzahlen) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Olopatadin/Mometason nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olopatadin/Mometason (Ryaltris) gemäß Fachinformation

Ryaltris wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.06.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:
 - intranasale Glukokortikoide (INCS)
 - intranasale Antihistaminika (INAH)
 - orale Antihistaminika
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
 - Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I – OTC-Übersicht (Antihistaminika und nasale Glukokortikoide)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Gemäß der vorliegenden Evidenz werden intranasale Glukokortikoide, nicht-sedierende orale Antihistaminika oder intranasale Antihistaminika als Erstlinientherapie bei nasalen Symptomen im Zusammenhang mit einer allergischen Rhinitis empfohlen. Bei mittelschweren bis schweren Symptomen kann eine Kombination aus einem intranasalen Kortikosteroid und einem intranasalem Antihistaminikum als Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden.

Somit wird die Kombination aus einem intranasalem Glukokortikoid sowie einem intranasalem Antihistaminikum als zweckmäßige Vergleichstherapie für Olopatadin in Kombination mit Mometason bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Diese sind von der Versorgung nach § 31 Abs. 1 Satz 1 i.V.m. § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V grundsätzlich ausgeschlossen. Ausnahmetatbestände nach § 34 Absatz 1 Satz 2 ff. sind in Anlage I zur AM-RL geregelt. Eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ist danach nur ausnahmsweise nach Maßgabe der Regelungen in Anlage I zur AM-RL zulässig.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason in der vorliegenden Indikation legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie GSP301-PoC vor.

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine monozentrische, doppelblinde, 5-armige randomisierte kontrollierte Studie (RCT). Eingeschlossen wurden Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren mit einer seit mindestens 2 Jahren bestehenden saisonalen allergischen Rhinitis, einem positiven Hautpricktest auf Ambrosia-Pollen und zum Zeitpunkt des Screenings in der Umweltexpositions-kammer mindestens mäßig ausgeprägten Nasensymptomen. An der Studie nahmen insgesamt 180 Patientinnen und Patienten teil, die im Verhältnis 1:1:1:1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert wurden. Für die Nutzenbewertung reicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des Interventionsarms (n = 36) mit der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason und des Kontrollarms (n = 36) mit der Fixkombination aus Azelastin/Fluticason ein. Die Studie GSP301-PoC bestand aus einer Screeningphase, einer 14-tägigen Behandlungsphase und einer Abschlussvisite an Tag 15. Die allergischen Symptome wurden durch Exposition mit Ambrosia-Allergenen in einer Umweltexpositions-kammer ausgelöst. Die insgesamt 4 Sitzungen in der Kammer fanden am Tag vor und am Tag zu Behandlungsbeginn sowie an den Tagen 14 und 15 nach Behandlungsbeginn statt. Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung des Total Nasal Symptoms Score(TNSS)-Wertes von Tag 1 (vor Behandlungsbeginn) bis zur Abschlussvisite an Tag 15.

Die Studie GSP301-PoC ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeignet.

In der Studie GSP301-PoC wurden die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis in einer Umweltexpositions-kammer mit Ambrosia-Allergenen künstlich induziert. Die Exposition in einer Umweltexpositions-kammer bildet jedoch keine Alltagssituation mit natürlicher Pollenexposition ab, die durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet ist. Weder die in der Studie verwendete Allergenkonzentration, noch die Dauer und die Häufigkeit der Exposition sind mit einer natürlichen Exposition vergleichbar. Des Weiteren ist unklar, ob die zu Studienbeginn beobachteten mittelschweren bis schweren Symptome nach künstlicher Exposition mit der Symptomschwere nach einer natürlichen Exposition gleichzusetzen sind. Insgesamt ist damit unklar, ob die Ergebnisse aus einer Studie mit solch künstlicher Exposition auf die Situation einer natürlichen Allergenexposition und damit auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Zudem betrug die Behandlungsdauer der Studie GSP301-PoC lediglich 14 Tage. Die Abschlussvisite fand an Tag 15 statt, eine Nachbeobachtung über diesen Zeitraum hinaus war nicht vorgesehen. Die Behandlung mit Olopatadin/Mometason dient der Behandlung einer chronischen Erkrankung. Eine Studiendauer von lediglich 14 Tagen ist für die Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet „Behandlung von mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis“ nicht ausreichend. Bei chronischen Erkrankungen wird grundsätzlich eine Mindestdauer von 24 Wochen für die frühe Nutzenbewertung als notwendig erachtet. Eine Studiendauer von 2 Wochen ist zu kurz, um Effekte von Olopatadin/Mometason auf patientenrelevante Endpunkte wie der Symptomlinderung und deren Nachhaltigkeit oder das Auftreten von unerwünschten Ereignissen beurteilen zu können. Darüber hinaus weist die Studie GSP301-PoC Limitationen auf, da sie lediglich Patientinnen und Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis und die Exposition mit Ambrosia-Allergenen umfasst. Für andere Allergene oder für Patientinnen und Patienten mit einer persistierenden allergischen Rhinitis liegen keine Daten vor.

Gesamtbewertung / Fazit

Zusammenfassend ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH)“ abzuleiten. Die Studiendauer von lediglich 14 Tagen wird im Rahmen der randomisierten vergleichenden Studienphase für die frühe Nutzenbewertung bei einer chronischen Erkrankung als zu kurz erachtet. Zudem ist die Übertragbarkeit der unter einer künstlichen Induktion erhobenen Ergebnisse auf die Versorgungssituation unter natürlicher Exposition unklar. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ryaltris mit der Wirkstoffkombination Olopatadin/Mometason.

Olopatadin/Mometason ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH)“ bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse aus der monozentrischen, doppelblinden, 5-armigen RCT GSP301-PoC für den Interventionsarm (n = 36) mit der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason und für den Kontrollarm (n = 36) mit der Fixkombination aus Azelastin/Fluticason vor. Die Studie GSP301-PoC ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Die Studiendauer von lediglich 14 Tagen wird im Rahmen der randomisierten vergleichenden Studienphase für die frühe Nutzenbewertung bei einer chronischen Erkrankung als zu kurz erachtet. Zudem ist die Übertragbarkeit der unter einer künstlichen Induktion erhobenen Ergebnisse auf die Versorgungssituation unter natürlicher Exposition unklar.

In der Gesamtschau ist für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis der Zusatznutzen für Olopatadin/Mometason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG im Addendum vorgelegte Berechnung der Patientenzahlen zugrunde. Die Spanne umfasst Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis. Die Untergrenze bilden Patientinnen und Patienten, die eine diagnostizierte allergische Rhinitis aufweisen. Für die Obergrenze wird davon ausgegangen, dass sich die Prävalenzschätzung auf die Allgemeinbevölkerung (d. h. ohne Einschränkung auf diejenigen in ärztlicher Behandlung) bezieht. Die für die Berechnung der Anteilswerte herangezogenen Quellen sind mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2023).

Gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie sind nicht verschreibungspflichtige Antihistaminika im vorliegenden Anwendungsgebiet nur zur Behandlung bei persistierender allergischer Rhinitis mit schwerwiegender Symptomatik, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist, zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig. Ebenso ist die Verordnungsfähigkeit nicht verschreibungspflichtiger Glukokortikoide (topisch nasal) auf die Behandlung einer persistierenden allergischen Rhinitis mit schwerwiegender Symptomatik beschränkt (Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie). Die Erstattungsfähigkeit nicht verschreibungspflichtiger Antihistaminika und Glukokortikoide (topisch nasal) ist somit für einen Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit mittelschweren nasalen und/oder intermittierenden Symptomen bei allergischer Rhinitis nicht gegeben. Verschreibungspflichtige Antihistaminika und Glukokortikoide sind hingegen im Rahmen ihrer Zulassung uneingeschränkt verordnungsfähig.

Bei der Herleitung der Kosten für die intranasale Kortikosteroide wird aus der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ nasal 1“ beispielhaft Budesonid dargestellt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olopatadin-Mometasonfuroat	kontinuierlich, 2 x täglich 4 ED	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intranasale Antihistaminika (INAH)				
Azelastin	kontinuierlich, 2 x täglich 2 ED	365	1	365
Levocabastin ²	kontinuierlich, 2 x täglich 4 ED	365	1	365
Intranasale Kortikosteroide (INCS)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich 2 ED	365	1	365
Fixkombination aus intranasalem Antihistaminikum intranasalem Kortikosteroid				
Azelastin/Fluticason	kontinuierlich,	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	2 x täglich 2 ED			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olopatadin-Mometasonfuroat	25 µg / 600 µg	200 µg / 4800 µg	8 x 25 µg / 600 µg	365	2 920 x 25 µg / 600 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Intranasale Antihistaminika (INAH)					
Azelastin	140 µg	560 µg	4 x 140 µg	365	1 460 x 140 µg
Levocabastin	100 µg	400 µg	8 x 50 µg	365	2920 x 50 µg
Intranasale Kortikosteroide (INCS)					
Budesonid	100 µg	200 µg	4 x 50 µg	365	1 460 x 50 µg
Fixkombination aus INAH + INCS					
Azelastin/Fluticason	125 µg / 50 µg	500 µg / 200 µg	4 x 125 µg / 50 µg	365	1 460 x 125 µg / 50 µg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olopatadin-Mometasonfuroat 5 µg /600 µg	240 ED	37,84 €	2,00 €	2,52 €	33,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azelastin 140 µg	120 ED	26,99 €	2,00 €	2,05 €	22,94 €
Levocabastin 50 µg ²	50 ED	8,58 €	2,00 €	0,71 €	5,87 €
Budesonid 50 µg ³	400 ED	30,83 €	2,00 €	1,55 €	27,28 €
Azelastin/Fluticason 125 µg /50 µg	120 ED	37,90 €	2,00 €	2,53 €	33,37 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosis					

Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olopatadin/Mometason eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

² OTC: Gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie im vorliegenden Anwendungsgebiet nur bei persistierender allergischer Rhinitis mit schwerwiegender Symptomatik, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist, zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig.

³ Festbetrag

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. November 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olopatadin/Mometason beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. November 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Olopatadin/Mometason beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 12. April 2023 statt.

Mit Schreiben vom 27. April 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum (Patientenzahlen) wurde dem G-BA am 12. Mai 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Mai 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. April 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen (Patientenzahlen)
AG § 35a	26. April 2023 10. Mai 2023 17. Mai 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juni 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Olopatadin/Mometason (allergische Rhinitis, ≥ 12 Jahre)

Vom 1. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 29.06.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff
Olopatadin/Mometason wie folgt ergänzt:**

Olopatadin/Mometason

Beschluss vom: 1. Juni 2023

In Kraft getreten am: 1. Juni 2023

BAnz AT 11.07.2023 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. November 2021):

Ryaltris wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juni 2023):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-125) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis

ca. 3 807 000 bis 7 356 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olopatadin/Mometason	405,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH)	378,67 € - 442,38 € ⁵

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olopatadin/Mometason eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Olopatadin/Mometason zur Behandlung von mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden können:

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

⁵ Die Spanne setzt sich zusammen aus der kostengünstigeren Kombinationstherapie Azelastin + Budesonid und einer kostenintensiveren Kombinationstherapie Levocabastin + Budesonid.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juni 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 11. Juli 2023
BAnz AT 11.07.2023 B3
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Olopatadin/Mometason
(allergische Rhinitis, ≥ 12 Jahre)**

Vom 1. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 29.06.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Olopatadin/Mometason wie folgt ergänzt:

Olopatadin/Mometason

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. November 2021):

Ryaltris wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juni 2023):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-125), sofern nicht anders indiziert.



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis
ca. 3 807 000 bis 7 356 000 Patientinnen und Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.
4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olopatadin/Mometason	405,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
intra nasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intra nasalem Antihistaminikum (INAH)	378,67 € – 442,38 € ²

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olopatadin/Mometason eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Olopatadin/Mometason zur Behandlung von mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden können:

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis
– Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juni 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Die Spanne setzt sich zusammen aus der kostengünstigeren Kombinationstherapie Azelastin + Budesonid und einer kostenintensiveren Kombinationstherapie Levocabastin + Budesonid.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. November 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Olopatadin/Mometason eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum (Patientenzahlen) zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. Mai 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olopatadin/Mometason (allergische Rhinitis, \geq 12 Jahre) - Gemeinsamer Bu



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olopatadin/Mometason (allergische Rhinitis, \geq 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olopatadin/Mometason
- **Handelsname:** Ryaltris
- **Therapeutisches Gebiet:** allergische Rhinitis (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Berlin-Chemie AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-12-01-D-880)

Modul 1

(PDF 405,69 kB)

Modul 2

(PDF 644,83 kB)

Modul 3A

(PDF 1,27 MB)

Modul 4A

(PDF 2,03 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 903,86 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Olopatadin/Mometason (Ryaltris):

Ryaltris wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/905/>

01.03.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olopatadin/Mometason (allergische Rhinitis, \geq 12 Jahre) - Gemeinsamer Bu
ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mittelschweren bis schweren nasalen Symptomen bei allergischer Rhinitis

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olopatadin/ Mometason:

- intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH)

Stand der Information: Mai 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 453,24 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2023
 - Mündliche Anhörung: 12.04.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 05.04.2023 per **E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V **Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Olopatadin/Mometason - 2022-12-01-D-880*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 12.04.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.04.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olopatadin/Mometason (allergische Rhinitis, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bu
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. April 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Olopatadin/Mometason**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Glenmark Arzneimittel GmbH in Vertretung für Berlin Chemie AG	17.03.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.03.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Glenmark Arzneimittel GmbH in Vertretung für Berlin Chemie AG						
Frau Wilhelm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Gartenmaier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Glenmark Arzneimittel GmbH als Vertreter der Berlin-Chemie AG

Datum	17.03.2023
Stellungnahme zu	Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren Vorgangsnummer: 2022-12-01-D-880 IQWiG-Bericht Nr. 1519 Version 1.0 vom 27.02.2023
Stellungnahme von	Glenmark Arzneimittel GmbH als Vertreter der Berlin- Chemie AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Glenmark Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Glenmark Arzneimittel GmbH als Vertreter der Berlin-Chemie AG (im Folgenden als Glenmark bezeichnet) hat für den Wirkstoff Olopatadin/Mometason am 28.11.2023 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eingereicht. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 01.03.2023 veröffentlicht.</p> <p>Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) ist eine Fixkombination aus dem intranasalen Antihistaminikum Olopatadin und dem intranasalen Glukokortikoid Mometason und wurde im November 2021 zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis (AR) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen (1).</p> <p>Die AR wird definiert als eine symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nase, die infolge einer Allergenexposition durch eine Immunglobulin E-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut induziert wird (2, 3). Die Erkrankung ist durch klinische Symptome wie Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe (Absonderung von Nasensekret) und nasale Obstruktion gekennzeichnet (3, 4). Gemeinsam mit den Beschwerden tritt oftmals ein allgemeines Krankheitsgefühl mit z. B. Schwäche, Müdigkeit, Schlafstörungen und Abgeschlagenheit auf (5). Die AR wird zudem häufig von Komorbiditäten wie Konjunktivitis, Pharyngitis, Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergie, atopisches Ekzem (Neurodermitis) und Sinusitis begleitet (5).</p>	

Stellungnehmer: Glenmark Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Betroffene, die unter Symptomen einer AR leiden, möchten eine möglichst schnelle und langanhaltende Linderung ihrer Beschwerden erreichen. Olopatadin/Mometason vermittelt diese Linderung, in dem es das schnell wirksame Antihistaminikum Olopatadin und das Glukokortikoid Mometason, das seine Wirkung später, aber langanhaltend vermittelt, zur Behandlung der AR in einer Formulierung vereint. Durch die kombinierte Formulierung der beiden Wirkstoffe und die daraus folgende gemeinsame Applikation über ein dosierbares Nasenspray müssen die Patienten nicht mehr auf verschiedene Einzelpräparate zurückgreifen, wodurch eine verbesserte Therapietreue erwartet werden kann. Olopatadin/Mometason lindert somit die Symptome der AR und führt zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Erhöhung der Lebensqualität der Patienten (6).</p> <p>Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason wurde im vorgelegten Dossier anhand der Studie GSP301-PoC bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit saisonaler AR, die zum Screening mindestens mäßig ausgeprägte Nasensymptomen einer AR aufwiesen, bewertet. Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine fünfarmige, doppelblinde, aktivkontrollierte und randomisierte Phase II (Proof of Concept)-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason im Vergleich zu einer Fixkombination aus Fluticason/Azelastin untersucht. Somit entspricht die Vergleichstherapie in der Studie GSP301-PoC der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum.</p>	

Stellungnehmer: Glenmark Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Infolge einer Allergenexposition leiden Patienten mit AR unter nasalen Symptomen wie Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe und nasaler Obstruktion. Zusätzlich weisen AR-Patienten neben nasalen Symptomen häufig okuläre Symptome wie Augenjucken, Augentränen und Konjunktivitis auf (3, 4). In der Studie GSP301-PoC wurde die nasale und die okuläre Symptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand patientenberichteter Fragebögen während einer Exposition mit Ambrosia-Pollen in einer Umweltexpositions-kammer erhoben. Nach einer 14-tägigen Behandlungsperiode konnte anhand der Studienergebnisse ein vergleichbarer Nutzen von Olopatadin/Mometason und der zVT Azelastin/Fluticason gezeigt werden. Auch das Sicherheitsprofil war in beiden Behandlungsarmen über die 14-tägige Behandlungsperiode vergleichbar.</p> <p>Wie in der Nutzenbewertung seitens des IQWiG angemerkt, weist die Studie GSP301-PoC Limitationen auf, welche die kurze Behandlungsperiode von 14 Tagen, die künstliche Induktion einer saisonalen AR in einer Umweltexpositions-kammer und Unsicherheiten hinsichtlich der Vortherapien der Patienten umfassen. Die randomisierte und aktivkontrollierte Zulassungsstudie GSP301-PoC stellt die bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason gegenüber der vom G-BA benannten zVT im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet dar. Die Ergebnisse der Studie GSP301-PoC zeigen, dass für Olopatadin/Mometason hinsichtlich der Akutbehandlung der AR ein vergleichbarer Nutzen zu der in Deutschland einzigen weiteren verfügbaren Fixkombination Azelastin/Fluticason (Dymista®) vorliegt.</p> <p>Darüber hinaus zeigte Olopatadin/Mometason auch bei der Langzeitbehandlung von perennalen (persistierenden) AR-Symptomen</p>	<p>Die Studie GSP301-PoC ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeignet.</p> <p>In der Studie GSP301-PoC wurden die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis in einer Umweltexpositions-kammer mit Ambrosia-Allergenen künstlich induziert. Die Exposition in einer Umweltexpositions-kammer bildet jedoch keine Alltagssituation mit natürlicher Pollenexposition ab, die durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet ist. Weder die in der Studie verwendete Allergenkonzentration, noch die Dauer und die Häufigkeit der Exposition sind mit einer natürlichen Exposition vergleichbar. Des Weiteren ist unklar, ob die zu Studienbeginn beobachteten mittelschweren bis schweren Symptome nach künstlicher Exposition mit der Symptomschwere nach einer natürlichen Exposition gleichzusetzen sind. Insgesamt ist damit unklar, ob die Ergebnisse aus einer Studie mit solch künstlicher Exposition auf die Situation einer</p>

Stellungnehmer: Glenmark Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung im Vergleich zu Placebo. So konnte in einer 52-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie GSP301-303 die Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Olopatadin/Mometason nachgewiesen werden (7).</p> <p>Mit der Etablierung von Olopatadin/Mometason im deutschen Versorgungskontext ist somit eine relevante Erweiterung des evidenzbasierten Therapiespektrums (in Form einer therapeutischen Alternative zu der zugelassenen Fixkombination Azelastin/Fluticason mit anderen Wirk- und Inhaltsstoffen) für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR zu erwarten.</p> <p>Die Vorteile einer Erweiterung des Therapiespektrums durch Olopatadin/Mometason werden durch Daten aus einer kürzlich veröffentlichten australischen Studie zur Patientenzufriedenheit unterstützt. An der Studie nahmen 426 Patienten mit moderater bis schwerer AR teil, die entweder die Fixkombination Olopatadin/Mometason oder die Fixkombination Azelastin/Fluticason verwendeten. Die Studie zeigt, dass Patienten unter Behandlung mit Olopatadin/Mometason eine höhere Therapiezufriedenheit aufwiesen, insbesondere hinsichtlich der mit der Anwendung assoziierten sensorischen Eigenschaften der Behandlung (z. B. Reizung der Nase, Niesreiz, Trockenheit von Nase und Hals, aus der Nase tropfen/den Hals runterlaufen) (8).</p> <p>Um den Anteil der Patienten, die eine Behandlung mit der Fixkombination Olopatadin/Mometason zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) verschrieben bekommen werden,</p>	<p>natürlichen Allergenexposition und damit auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.</p> <p>Zudem betrug die Behandlungsdauer der Studie GSP301-PoC lediglich 14 Tage. Die Abschlussvisite fand an Tag 15 statt, eine Nachbeobachtung über diesen Zeitraum hinaus war nicht vorgesehen. Die Behandlung mit Olopatadin/Mometason dient der Behandlung einer chronischen Erkrankung. Eine Studiendauer von lediglich 14 Tagen ist für die Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet „Behandlung von mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis“ nicht ausreichend. Bei chronischen Erkrankungen wird grundsätzlich eine Mindestdauer von 24 Wochen für die frühe Nutzenbewertung als notwendig erachtet. Eine Studiendauer von 2 Wochen ist zu kurz, um Effekte von Olopatadin/Mometason auf patientenrelevante Endpunkte wie der Symptomlinderung und deren Nachhaltigkeit oder das Auftreten von unerwünschten Ereignissen beurteilen zu können.</p> <p>Zusammenfassend ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH)“ abzuleiten. Die Studiendauer von lediglich 14 Tagen wird im Rahmen der randomisierten vergleichenden Studienphase für die frühe Nutzenbewertung bei einer chronischen Erkrankung als zu kurz erachtet. Zudem ist die Übertragbarkeit der unter einer künstlichen</p>

Stellungnehmer: Glenmark Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
genauer zu charakterisieren, wird Glenmark in der vorliegenden Stellungnahme speziell zu folgendem Punkt Stellung nehmen: <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="212 459 1097 491">• Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	Induktion erhobenen Ergebnisse auf die Versorgungssituation unter natürlicher Exposition unklar. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Glenmark Arzneimittel GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.8 Z. 17 ff	<p>1. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><u>Anmerkung:</u> Hinsichtlich der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation trifft das IQWiG folgende Aussagen:</p> <p>„Zu Schritt 4) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis</p> <p>Die freie Kombinationstherapie, die in der Analyse als Aufgreifkriterium verwendet wurde, besteht zum einen aus einem INCS und zum anderen aus einem Antihistaminikum zur systemischen Anwendung. Dabei sind einige Punkte zu beachten, die insgesamt zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation führen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anlage I zur Arzneimittel-Richtlinie [3] ist zu entnehmen, dass topische nasale Glukokortikoide und Antihistaminika nur zur Behandlung einer persistierenden allergischen Rhinitis mit schwerwiegender Symptomatik ordnungsfähig sind. Das Anwendungsgebiet umfasst aber Patientinnen und Patienten mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen. Somit ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten mit 	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG im Addendum vorgelegte Berechnung der Patientenzahlen zugrunde.</p> <p>Die Spanne umfasst Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis. Die Untergrenze bilden Patientinnen und Patienten, die eine diagnostizierte allergische Rhinitis aufweisen. Für die Obergrenze wird davon ausgegangen, dass sich die Prävalenzschätzung auf die Allgemeinbevölkerung (d. h. ohne Einschränkung auf diejenigen in ärztlicher Behandlung) bezieht. Die für die Berechnung der Anteilswerte herangezogenen Quellen sind mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet.</p>

S. II.9 Z. 1 ff	<p>intermittierender allergischer Rhinitis oder mäßig ausgeprägten Nasensymptomen durch das Vorgehen des pU hinreichend berücksichtigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Beim INCS wurden ausschließlich 3 Wirkstoffe (Beclometason, Fluticason und Mometasonfuroat) berücksichtigt, obwohl weitere INCS zur Behandlung der allergischen Rhinitis eingesetzt werden können (u. a. Budesonid).• Des Weiteren wurden Antihistaminika ausschließlich zur systemischen Anwendung berücksichtigt, obwohl auch topische nasale Antihistaminika zur Behandlung infrage kommen können (u. a. Levocabastin).• Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) [5] – und wie auch selbst vom pU in Modul 3 A erwähnt – ist es ebenfalls möglich, dass andere Wirkstoffgruppen wie z. B. Leukotrienrezeptorantagonisten zur Behandlung von mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen eingesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.• Zusätzlich weist der G-BA darauf hin, dass INCS und INAH apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind (siehe hierzu auch Schritt 4). Eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der GKV ist danach nur ausnahmsweise nach Maßgabe der Regelungen in Anlage I zur Arzneimittel-Richtlinie zulässig [3]. Diese Regelungen beschränken die Verwendbarkeit der Routinedaten für das vorliegende Anwendungsgebiet, da Patientinnen und Patienten insbesondere mit intermittierender allergischer Rhinitis oder mäßig ausgeprägten Nasensymptomen auf einen Arztbesuch verzichten können und eine Selbstmedikation vornehmen oder trotz eines Arztbesuchs keine in der Routinedatenanalyse	
--------------------	--	--

sichtbare Verordnung erhalten. Solche Patientinnen und Patienten sind im Vorgehen des pU nicht berücksichtigt, obwohl sie ebenfalls vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind.“

Vorgeschlagene Änderung:

Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten

Das Nasenspray Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) wird gemäß Fachinformation bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR angewendet (1).

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde im vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eine Versorgungsdatenanalyse basierend auf den Daten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) für das Betrachtungsjahr 2020 durchgeführt (9).

Im Dossier wurde dafür zunächst die Anzahl der erwachsenen und jugendlichen Versicherten ab 12 Jahren mit AR ermittelt (Schritte 1-3) (9). Um in einem nächsten Schritt die Anzahl der Versicherten mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen zu identifizieren, wurde die Anzahl auf die Versicherten eingeschränkt, die im Betrachtungsjahr 2020 mit der Fixkombination Fluticason/Azelastin oder einer freien Kombination aus einem intranasalen Kortikosteroid (INCS) und einem Antihistaminikum behandelt wurden. Da diese Patienten bereits heute mit der Kombination aus einem INCS und Antihistaminikum behandelt werden und diese Kombination auch die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, stellen diese Patienten aus Sicht von Glenmark die wesentliche Patientengruppe dar, die eine Verschreibung mit Ryaltris® zu Lasten der GKV erhalten wird (GKV-Zielpopulation).

Um die Anmerkung des IQWiG zu adressieren, dass bei der Identifikation von Patienten, die mit einer freien Kombination behandelt werden, auch Patienten zu berücksichtigen sind, die mit anderen INCS als Beclometason, Fluticason und Mometasonfuroat bzw. mit topischen nasalen Antihistaminika behandelt werden, wurde eine aktualisierte Datenextraktion der InGef-Datenbank durchgeführt (siehe Tabelle 1).

Dafür wurde statt nach den distinkten ATC-Codes R01AD01 (Beclometason), R01AD08 (Fluticason), R01AD09 (Mometason) in Schritt 4.2 nach dem ATC-Code zu sämtlichen INCS (ATC-Code R01AD*) gesucht und die Suche darüber hinaus um Versicherte erweitert, die INCS in Kombination mit topischen Antihistaminika (ATC-Code: R01AC* (Antiallergika, exkl. Kortikosteroide)) einsetzten.

Tabelle 1: Selektionsschritte zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (Patienten der InGef-Forschungsdatenbank)

Schritt	Beschreibung des Selektionsschritts	Anzahl der Patienten
Schritt 1	Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 durchgehend beobachtbar waren. Auch eingeschlossen waren Patienten, die in diesem Zeitraum entweder geboren wurden oder verstorben sind.	4.034.932 ^a
Schritt 2	Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 mind. eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) für die AR (ICD-10-GM J30.-) erhielten.	364.903 ^a
Schritt 3	Versicherte, die zum Stichtag 31.12.2022 mindestens 12 Jahre alt waren.	341.957 ^a

Schritt 4.1	Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) für nasale, mit AR assoziierter Symptome (R06.7 (Niesen) oder J34.8 (Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Nase und der Nasennebenhöhlen)) hatten.	3.959 ^a
Schritt 4.2	Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 trotz des Verordnungsausschlusses in Anlage 1 Arzneimittelrichtlinie mind. eine der folgenden Verschreibungen erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> • Intranasale Kortikosteroide (ATC-Codes: R01AD*) <u>oder</u> Antihistaminika (ATC-Codes: R06A* (Antihistaminika zur systemischen Anwendung), R01AC* (Antiallergika, exkl. Kortikosteroide), S01GX (Andere Antiallergika)) <u>oder</u> Fixkombination Fluticason/Azelastin (ATC-Code: R01AD28). 	64.274 ^a
Schritt 4.2a	<ul style="list-style-type: none"> • Versicherte mit mind. einer Verschreibung von intranasalen Kortikosteroiden (ATC-Codes: R01AD*) 	43.352 ^a
Schritt 4.2b	<ul style="list-style-type: none"> • Versicherte mit mind. einer Verschreibung von Antihistaminika (ATC-Codes: R06A* (Antihistaminika zur systemischen Anwendung), R01AC* (Antiallergika, exkl. Kortikosteroide), S01GX (Andere Antiallergika)) 	28.391 ^a
Schritt 4.2c	<ul style="list-style-type: none"> • Versicherte mit mind. einer Verschreibung der Fixkombination Fluticason/Azelastin (ATC-Code: R01AD28) 	4.752 ^a
Schritt 4.2d	<ul style="list-style-type: none"> • Distinkte Anzahl Versicherter mit mind. einer Verschreibung von intranasalen Kortikosteroiden und Antihistaminika 	7.469 ^a

Schritt 4.2e	GKV-Zielpopulation von Olopatadin/Mometason <ul style="list-style-type: none"> • Distinkte Anzahl Versicherter mit mind. einer Verschreibung (Selektionsschritt 2c und 2d) 	10.798^a
Schritt 5	Von den Versicherten aus Schritt 4.2e, die Versicherten, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 mind. eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) für Asthma (ICD-10-GM J45.- oder J46) erhielten.	5.218 ^a
Schritt 6	Von den Versicherten aus Schritt 5, Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 mind. eine Verschreibung des Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast (ATC-Code: R03DC03) erhalten haben.	429 ^a
<p>a: Anzahl der Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank, die durchgängig vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 in der GKV versichert und in der Datenbank beobachtbar waren.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (10)</p>		
<p>Durch die Erweiterung des ATC-Codes auf sämtliche intranasale Kortikosteroide (ATC-Code: R01AD*) werden in Schritt 4.2a 43.352 Versicherte identifiziert. Dies stellt gegenüber der im Dossier vorgelegten Selektion (27.003 Versicherte) eine deutliche Vergrößerung der Patientenzahl dar. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass in diesem Schritt auch die 4.752 Versicherten eingeschlossen sind, die mindestens eine Verschreibung der Fixkombination Fluticason/Azelastin erhalten haben (ATC-Code: R01AD28) und somit zunächst doppelt ausgewiesen werden.</p>		

Darüber hinaus zeigt die aktualisierte Datenbankabfrage, dass nur ein sehr kleiner Anteil der Versicherten überhaupt eine Verschreibung von topischen Antihistaminika (ATC-Code: R01AC* (Antiallergika, exkl. Kortikosteroide)) erhielt. So lag die Anzahl an Versicherten aus Schritt 4.2b in der aktualisierten Abfrage bei 28.391, während für das Dossier eine Anzahl von 27.827 ermittelt wurde.

Die Anzahl der Versicherten, die sowohl mindestens eine Verschreibung von intranasalen Kortikosteroiden und Antihistaminika erhielten (freie Kombination), lag in der aktualisierten Datenbankabfrage bei 7.469 Versicherten. Darüber hinaus erhielten 4.752 Versicherte mindestens eine Verschreibung der Fixkombination Fluticason/Azelastin. Die Anzahl der Versicherten, die bereits mit einer freien Kombination und/oder der Fixkombination aus einem INCS und einem Antihistaminikum behandelt werden (10.798 Versicherte), bildet aus Sicht von Glenmark die wesentliche Patientengruppe ab, die eine Verschreibung mit Ryaltris® zu Lasten der GKV erhalten wird, und stellt somit die GKV-Zielpopulation dar.

Dies entspricht einer Anzahl von 222.534 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung und 196.091 Versicherten in der gesamten GKV-Population (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Selektionsschritte zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung und gesamte GKV-Population)

Schritt	Population	Anzahl der Patienten
Schritt 1	Versicherte, in der InGef-Datenbank im Jahr 2020	4.034.932 ^a
Schritt 2	Patienten mit AR im Jahr 2020	364.903 ^a
Schritt 3	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit AR	341.957 ^a
Schritt 4	Anzahl an Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 mind. eine der folgenden	10.798 ^a

	Verschreibungen erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> • Fixkombination Fluticason/Azelastin (ATC-Code: R01AD28) • Intranasale Kortikosteroide (ATC-Codes: R01AD*) <u>und</u> Antihistaminika (ATC-Codes: R06A* (Antihistaminika zur systemischen Anwendung), R01AC* (Antiallergika, exkl. Kortikosteroide), S01GX (Andere Antiallergika)) 	
Schritt 5	Patienten aus Herleitungsschritt 4, hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland	222.534 ^b
Schritt 6	Patienten aus Herleitungsschritt 5, die in der GKV versichert sind	196.091 ^c
<p>a: Anzahl der Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank, die durchgängig vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 in der GKV versichert und in der Datenbank beobachtbar waren.</p> <p>b: Hochrechnung auf die Anzahl der Patienten in Deutschland (basierend auf dem Stand der deutschen Bevölkerung zum 31.12.2020: 83.155.031 Einwohner (11)).</p> <p>c: Hochrechnung auf die Anzahl der GKV-Patienten in Deutschland (basierend auf 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020 (11, 12)).</p> <p>Die Patientenzahlen wurden kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (10)</p>		
<p>Zusammenfassend vergrößert sich die GKV-Zielpopulation durch die Berücksichtigung der weiteren intranasalen Kortikosteroide und der topischen Antihistaminika moderat auf 196.091 Versicherte.</p> <p>Einfluss anderer Wirkstoffgruppen</p> <p>Das IQWiG merkt darüber hinaus an, dass gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) auch weitere Wirkstoffgruppen wie Leukotrienrezeptorantagonisten zur Behandlung von Patienten mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen eingesetzt werden können (3). Dabei ist jedoch einschränkend anzumerken, dass gemäß</p>		

<p>Zulassung der einzige verschreibungspflichtige und in Deutschland vertriebene Leukotrienrezeptorantagonist Montelukast nur zur Linderung der Symptome einer AR bei Patienten einzusetzen ist, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen beta-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann (13). Auch der G-BA ordnet Leukotrienrezeptorantagonisten nicht als relevante Therapieoptionen im Anwendungsgebiet ein und berücksichtigt diese daher nicht bei der Festsetzung der zVT für Olopatadin/Mometason (14).</p> <p>Rein informativ wurde bei der Wiederholung der Datenbankabfrage Asthma mit analysiert. Betrachtet man den Anteil der Versicherten in der GKV-Zielpopulation von Olopatadin/Mometason mit einer Asthmadignose (ICD-10-GM J45.- oder J46) liegt dieser bei ca. 50 % (siehe Tabelle 1, Schritt 5). Dies spiegelt die Tatsache wider, dass Asthma eine häufige Komorbidität der AR darstellt (5). Allerdings erhielt nur ein Anteil von 8 % dieser Versicherten auch eine Verschreibung des Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast (ATC-Code: R03DC03) (siehe Tabelle 1, Schritt 6).</p> <p>Nur ein geringer Anteil an Asthma-Patienten mit AR erhält eine Verschreibung für Montelukast. Dieser Wirkstoff hat jedoch keine Auswirkung auf die Größe der GKV-Zielpopulation von Olopatadin/Mometason.</p> <p>Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet vs. GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass unklar sei, inwieweit Patienten mit intermittierender AR oder mäßig ausgeprägten Nasensymptomen durch den angewandten Aufgriff bei der Versorgungsdatenanalyse hinreichend berücksichtigt werden.</p> <p>Hierbei ist zwischen der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet und der GKV-Zielpopulation zu unterscheiden.</p>	
---	--

Die **Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet** von Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptomen bei AR (1).

Zu Lasten der GKV (**GKV-Zielpopulation**) können und werden INCS und intranasale Antihistaminika (wie die Kombination von Olopatadin/Mometason) jedoch nur unter stark eingeschränkten Bedingungen verschrieben bzw. ist der Leistungsanspruch der Versicherten gegenüber der GKV eingeschränkt. So sind INCS und Antihistaminika regulär apothekenpflichtige, aber nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der GKV ist danach nur ausnahmsweise nach Maßgabe der Regelungen in Anlage I zur Arzneimittel-Richtlinie des G-BA zulässig (15). Eine Verordnung von Antihistaminika ist laut Punkt 6 der Anlage I der Arzneimittelrichtlinie nur zur Behandlung bei persistierender AR mit schwerwiegender Symptomatik, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist, möglich. Auch intranasale Glukokortikoide können laut Punkt 21 nur zur Behandlung bei persistierender AR mit schwerwiegender Symptomatik verordnet werden. Damit ermöglicht der G-BA zunächst die Verordnungsfähigkeit der intranasalen Glukokortikoide und erst wenn diese keine ausreichende Wirksamkeit zeigen, werden zusätzlich Antihistaminika bzw. alternativ die Fixkombination aus intranasalem Glukokortikoid und intranasalem Antihistaminikum ordnungsfähig. Eine Unterscheidung zwischen oralen und intranasalen Antihistaminika erfolgt hierbei nicht (15).

Durch die beschriebene Regelung fallen nur diejenigen Patienten in die GKV-Zielpopulation von Olopatadin/Mometason, für die diese Fixkombination aus intranasalem Glukokortikoid und intranasalem Antihistaminikum zu Lasten der GKV ordnungsfähig ist. Alle anderen Patienten (insbesondere diejenigen vom IQWiG angesprochenen Patienten mit mäßig ausgeprägten Nasensymptomen) haben keinen

	<p>Leistungsanspruch und sind daher nicht der GKV-Zielpopulation zuzurechnen.</p> <p>In der Versorgungsdatenanalyse wurde folglich durch den Aufgriff von Versicherten, die im Betrachtungsjahr 2020 mit der Fixkombination Fluticason/Azelastin oder einer freien Kombination aus einem INCS und einem Antihistaminikum behandelt wurden, die GKV-Zielpopulation erfasst.</p> <p>Patienten mit intermittierender AR oder mäßig ausgeprägten Nasensymptomen, die auf einen Arztbesuch verzichten können und/oder eine Selbstmedikation vornehmen oder trotz eines Arztbesuchs keine Verordnung zu Lasten der GKV erhalten, sind zwar in der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet, aber nicht in der GKV-Zielpopulation von Olopatadin/Mometason enthalten.</p>	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. *Fachinformation: Ryaltris® 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juli 2022]*. 2022.
2. Klimek L. *Allergische Rhinitis – die unterschätzte Erkrankung 2021*; [accessed 08.09.2022]. Available from: <https://www.arztcm.de/kurse/allergische-rhinitis-die-unterschaetzte-erkrankung/>.
3. DGAI. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Allergische Rhinitis“ der Sektion HNO. *Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI)*. Allergo Journal. 2003;12:182-94.
4. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. *BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis*. Clin Exp Allergy. 2008;38(1):19-42.
5. Klimek L. *Allergische Rhinitis – Diagnostik und Therapieoptionen*. Drug Res (Stuttg). 2020;70(S 01):S7-S9.
6. Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, 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):630-8.e3.
7. Segall N, Prenner B, Lumry W, Caracta CF, 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):301-10.
8. Fifer S, Toh L, Barkate H, Aggarwal V, Borade D, Gordonsmith RH, et al. *Patient Satisfaction and Sensory Attributes of Nasal Spray Treatments of Olopatadine Hydrochloride/Mometasone Furoate Monohydrate and Azelastine Hydrochloride/Fluticasone Propionate for Allergic Rhinitis in Australia - An Observational Real-World Clinical Study*. Patient Prefer Adherence. 2023;17:141-51.
9. Glenmark Arzneimittel GmbH. *Final Report. Incidence and prevalence of patients with allergic rhinitis and the target population of ryaltris in Germany. Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for ryaltris*. 2022.
10. Glenmark Arzneimittel GmbH. *Additional Analysis. Incidence and prevalence of patients with allergic rhinitis and the target population of ryaltris in Germany. Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for ryaltris*. 2023.
11. DESTATIS. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020 (Quartalszahlen) 2021*; [accessed 08.09.2022]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
12. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24. März 2021 2021*; [accessed 08.09.2022]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Staatsangehoerigkeit/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
13. TAD Pharma GmbH. *Fachinformation: Monkasta® 10 mg Filmtabletten [Stand: Juli 2019]*. 2019.

14. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-055. Datum des Gesprächs: 12. Mai 2021.* 2021.
15. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht).* 2023.

5.2 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.3.2023
Stellungnahme zu	Olopatadin/Mometason (Ryaltris)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2023 eine Nutzenbewertung zu Olopatadin/Mometason (Ryaltris) von Berlin-Chemie AG veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Olopatadin/Mometason ist zugelassen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung von mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA ein intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH) fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wurde vom pharmazeutischen Unternehmen nicht beansprucht.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im</p>	Die Anmerkung wurde zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Olopatadin/Mometason

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. April 2023

von 11.00 Uhr bis 11.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Glenmark Arzneimittel GmbH:**

Frau Wilhelm

Herr Dr. Gartenmaier

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Diese Woche sind ausnahmsweise am Mittwoch Anhörungen. Wir sind bei der Anhörung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Olopatadin/Mometason zur Behandlung der allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Wir haben als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2023. Zu der haben der pharmazeutische Unternehmer, Glenmark Arzneimittel GmbH als Vertreter der Berlin Chemie AG, sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen. Leider haben wir keine Stellungnahmen von Klinikern oder medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften erhalten. Deshalb gibt es nur wenige Teilnehmende, nämlich genau drei externe, die nicht zum Unterausschuss gehören. Für den pharmazeutischen Unternehmer Glenmark Arzneimittel GmbH sind Frau Wilhelm und Herr Dr. Gartenmaier sowie vom vfa Herr Bussilliat zugeschaltet.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, zur Dossierbewertung, zum Dossier, zum Wirkstoff kurz einzuführen. Dann würden wir bei Bedarf in eine Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das? – Frau Wilhelm, bitte.

Frau Wilhelm (Glenmark): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung zum ersten Arzneimittel von Glenmark, das den AMNOG-Prozess durchläuft. Ryaltris ist eine Fixkombination aus Olopatadin und Mometason als Nasenspray. Zu Beginn möchte ich uns kurz vorstellen. Herr Dr. Gartenmaier ist der Stufenplanbeauftragte für Pharmakovigilanz. Mein Name ist Barbara Wilhelm. Ich bin die Geschäftsführerin der Glenmark Arzneimittel GmbH.

Der G-BA bewertet heute das Arzneimittel Ryaltris, wie gesagt, ein Nasenspray mit der Zweifachkombination aus Olopatadin und Mometason für Patienten ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten nasalen Symptomen bei der allergischen Rhinitis. Wir wissen alle, was eine stark ausgeprägte allergische Rhinitis ist und dass die Symptome die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen und Auswirkungen auf soziale und schulische bzw. berufliche Bereiche der Patienten haben. Des Weiteren besteht die Gefahr eines sogenannten Etagenwechsels, wenn eine Allergie unzureichend behandelt wird.

Es gibt bereits eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten verschiedener Substanzklassen und deren Kombination in unterschiedlichen Darreichungsformen. Eine gängige Behandlung der allergischen Rhinitis mit mäßig bis stark ausgeprägten nasalen Symptomen ist die Kombination aus einem Antihistaminikum und einem Glukokortikoid immer dann, wenn mit der Monotherapie keine ausreichende Besserung der Symptome erreicht werden kann. Als fixe nasale Kombination ist derzeit in Deutschland lediglich die Kombination aus Azelastin und Fluticason erhältlich.

In der mündlichen Anhörung im Rahmen des Prozesses der Nutzenbewertung heute präsentieren wir Ihnen eine Alternative zu dieser Kombination, nämlich die Kombination aus Olopatadin und Mometason als Nasenspray. Wir sind der Meinung, dass wir, auch wenn wir keinen formellen Zusatznutzen gefordert haben, eine wichtige therapeutische Alternative anbieten. Denn nicht alle Patienten respondieren gleich gut auf alle Substanzen, insbesondere bei den Antihistaminika, noch vertragen alle Patienten die Substanzen gleich gut. Auch wird der Geschmack eines Nasensprays individuell sehr unterschiedlich wahrgenommen und gegebenenfalls verschieden stark als störend empfunden. Mit unserer Kombination aus Olopatadin und Mometason eröffnen wir für den einzelnen Patienten die Möglichkeit, eine geeignete Therapieoption zu wählen, ohne auf den Komfort eines kombinierten Nasensprays

verzichten zu müssen. Wir ermöglichen darüber hinaus Wettbewerb im Feld der Fixkombinationen aus Kortison und Antihistaminikum, wo es bisher nur ein einziges Fertigarzneimittel gab.

Wir somit sind davon überzeugt, eine relevante Therapieoption im deutschen Versorgungskontext einbringen zu können, und freuen uns heute auf Ihre Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einleitung, Frau Wilhelm. – Ich habe zunächst eine formale Bemerkung. Sie beschränken sich in Ihrem Dossier bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation aufgrund der in Anlage I benannten Verordnungseinschränkungen auf Patienten mit einer persistierenden allergischen Rhinitis mit schwerwiegender Symptomatik. Da das von Ihnen vertriebene Arzneimittel jedoch verschreibungspflichtig ist, sind die genannten Verordnungseinschränkungen so nicht übertragbar. Wäre es Ihnen möglich, bis kommenden Montag eine Herleitung der Patientenzahlen für das gesamte Anwendungsgebiet, das Sie beschrieben haben, vorzulegen? Ansonsten fahren wir bei der genannten Patientengruppe zu schmal.

Frau Wilhelm (Glenmark): Wir können uns das sicherlich noch einmal anschauen, bezogen auf die Teilnehmenden. Die Berechnungen haben wir über das InGef laufen lassen. Wahrscheinlich müssen wir eine weitere Analyse in Auftrag geben. Ob wir bis Montag liefern können, hängt davon ab, wie schnell die uns die Daten zur Verfügung stellen würden. Das können wir aber in Auftrag geben und Ihnen das Ergebnis zuschicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auch beim IQWiG wird das zu extrapolieren versucht. Es wäre gut, wenn wir von Ihnen eine Einschätzung bekämen, damit nachher nicht ein Tohuwabohu losgeht und wir bei den Patientenzahlen gigantische Differenzen in dem Beschluss haben. Es ist für uns immer hilfreich, wenn wir wissen, wo Sie liegen. – Jetzt hat sich Frau Schwalm vom IQWiG gemeldet. Sie ist die Spezialistin. Frau Schwalm, bitte.

Frau Dr. Schwalm: Vielleicht noch eine Bemerkung, weil Sie angedeutet haben, dass Sie eine Routinedatenanalyse in Auftrag geben wollen. Vor dem Hintergrund, den Herr Hecken erläutert hat, ist die Frage, ob uns eine solche Routinedatenanalyse tatsächlich weiterhilft. In den Routinedaten finden Sie vermutlich nur die Patienten – so habe ich Ihre Herleitung verstanden –, die das Medikament aktuell verordnet bekommen. Verordnungsfähig ist es im Moment für die persistierende Symptomatik. Das sind im Wesentlichen die – so habe ich Ihre Routinedatenanalyse verstanden –, die Sie im Moment hergeleitet haben. Ich glaube, Sie müssten überlegen, ob es einen anderen Weg gibt, die Patientenzahlen herzuleiten, anstatt nur aus den Routinedatenanalysen. Ich befürchte, dass diese Art der Analyse in diesem Fall an ihre Grenze kommt. – Das ist ein Hinweis, dass Sie das, wenn Sie nachreichen, noch bedenken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ansonsten müssen wir versuchen, irgendetwas zu zaubern. Das ist ein bisschen schwierig.

Frau Wilhelm (Glenmark): Wir nehmen das auf jeden Fall mit und besprechen es intern. Dann versuchen wir, Ihnen zeitnah weitere Dokumente zuzusenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, es ist für Sie besser, wenn Sie aktiv mitwirken können. Für uns ist es eine gewisse zusätzliche Sicherheit. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen zur Dossierbewertung, zum Wirkstoff? Es ist relativ eindeutig. Der pU hat keinen Zusatznutzen beansprucht. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung keinen Zusatznutzen gesehen. Gibt es dazu Fragen? – Ich erlebe jetzt etwas ganz Seltenes, nämlich dass sich überhaupt keiner meldet.

Dann ist alles beantwortet. Wir könnten rein theoretisch wiederholen, was Sie eben gesagt haben, Frau Wilhelm. Wir können auch auf Ihre Einführung Bezug nehmen, verbunden mit dem Dank für die eine Frage, die der Vorsitzende gestellt hat. Was wünschen Sie sich?

Frau Wilhelm (Glenmark): Wir danken für Ihre Zeit. Wir nehmen unsere Hausaufgaben mit und melden uns. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Baustelle ist klar. – Wir bedanken uns bei Ihnen, Frau Wilhelm, Herr Gartenmaier und Herr Bussilliat. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11:10 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-055 Olopatadin-Mometasonfuroat

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Olopatadin /Mometasonfuroat
zur Behandlung der nasalen Symptome bei allergischer Rhinitis**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage I – OTC-Übersicht
- Antihistaminika
- nasale Glukokortikoide

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olopatadin/ Mometasonfuroat Ryaltris®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer nasaler Symptome im Zusammenhang mit allergischer Rhinitis.
Intranasale Antihistaminika (INAH)	
Azelastin R01AC03 Vividrin®	Symptomatische Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.
Levocabastin R01AC02 Levocamed®	Zur symptomatischen Behandlung allergischer Rhinitis.
Cromoglicinsäure R01AC01 Cromo Nasenspray- 1A Pharma	Ganzjährige allergische Rhinitis, saisonale allergische Rhinitis (Heuschnupfen).
Intranasale Kortikosteroide (INCS)	
Beclometason R01AD01 Beclometason- ratiopharm®	Vorbeugung und Behandlung von jahreszeitlich bedingtem allergischem Schnupfen, einschließlich Heuschnupfen (saisonale allergische Rhinitis), allergischem Dauerschnupfen (perenniale allergische Rhinitis) bei Patienten, die auf andere Behandlungen nicht ausreichend ansprechen.
Budesonid R01AD05 Budes Hexal®	Behandlung und Vorbeugung von Anzeichen und Symptomen der saisonalen und ganzjährigen allergischen Rhinitis

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Fluticason R01AD08 Avamys®	Zur Behandlung der Symptome allergischer Rhinitis bei Erwachsenen Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter).
Mometason R01AD09 Nasonex®	1. Symptomatische Behandlung einer saisonalen allergischen oder perennialen Rhinitis bei Erwachsenen und bei Kindern ab 3 Jahren.
Triamcinolon R01AD11 Nasacort®	Zur Behandlung der Symptome der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.
Flunisolid R01AD04 Syntaris®	Allergische Rhinitiden, ganzjährige und saisonale (Heuschnupfen).
Orale Antihistaminika (Hinweis GST: ausschließlich 2. Generation dargestellt)	
Cetirizin R06AE07 Zyrtec®	Bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren: - zur Linderung von nasalen und okularen Symptomen bei saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis.
Loratadin R06AX13 Loratadin-1A Pharma	Zur symptomatischen Therapie der allergischer Rhinitis und der chronischen, idiopathischen Urtikaria.
Levocetirizin R06AE09 Levocetirizin-1A Pharma	Zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis (einschließlich der persistierenden allergische Rhinitis) und Urtikaria bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.
Fexofenadin R06AX26 Telfast®	Bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Desloratadin R06AX27 Aerius®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Besserung der Symptomatik bei: - allergischer Rhinitis - Urtikaria.
Ebastin R06AX22 Ebastel®	Zur symptomatischen Behandlung der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis mit oder ohne allergischer Bindehautentzündung.
Rupatadin R06AX28 Rupafin®	Symptomatische Behandlung einer allergischen Rhinitis und Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren).
<i>Fixkombinationen INCS+INAH</i>	
Azelastin und Fluticason R01AD28 Dymista®	Zur Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Taxe®

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-055 (Olopatadin HCl)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. April 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen.....	18

Abkürzungsverzeichnis

AH	H1 antihistamine
AR	Allergic Rhinitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INAH	Intranasal Antihistamine
INCS	Inhaled Nasal Corticosteroids
INSS	Individual nasal symptom score
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LTRA	Leukotriene Receptor Antagonist
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OAH	Oral H1 antihistamine
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SAR	Seasonal Allergic Rhinitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNSS	Total nasal symptom score
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung mittelschwerer bis schwerer nasaler Symptome im Zusammenhang mit allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *allergische Rhinitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.03.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 578 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

Es liegen keine G-BA Beschlüsse vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurde kein relevanter Cochrane Review im AWG identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Du K et al., 2020 [2].

Intranasal antihistamine is superior to oral H(1) antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis

Fragestellung

Combination of intranasal corticosteroid (INCS) plus oral H1 antihistamine (OAH) or intranasal H1 antihistamine (INAH) therapy is frequently used in the treatment of allergic rhinitis (AR). To identify the better of the 2 therapeutic strategies for treating AR.

Methodik

Population:

- Patients with allergic rhinitis

Intervention:

- Concomitant OAH plus INCS OR concomitant INAH plus INCS

Komparator:

- INCS alone

Endpunkte:

- Total nasal symptom score (TNSS)
- Individual nasal symptom score (INSS) – nasal itching, rhinorrhea, nasal congestion, sneezing)

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, EMBASE, Cochrane Library up to February 10, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N = 13 studies included in meta-analysis; enrolled a total of 5066 patients
- 8/13 were multicenter RCTs

Charakteristika der Population:

- Most of the patients had moderate to severe seasonal allergic rhinitis
- Range from 11 to 80 years

Qualität der Studien:

- A total of 9 studies had an unclear risk of bias for selection bias because randomization schedule was not described
- All 13 studies were judged to have low risk of detection, attrition, and reporting bias

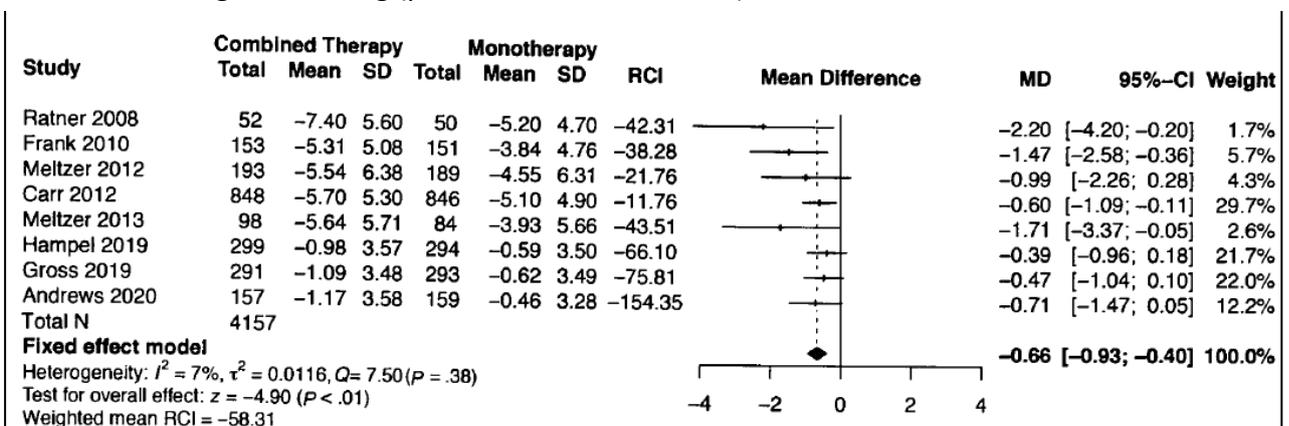
Studienergebnisse:

- 5 studies compared concomitant therapy of OAH plus INCS with single INCS
- 8 studies compared concomitant INAH plus INCS with single INCS
- OAH plus INCS vs INCS alone
 - No significant difference in TNSS
 - INSS 5 studies revealed that concomitant therapy was more effective than monotherapy concerning rhinorrhea

NSS	WMD	(95% CI)	Heterogeneity	P for overall effect	Weighted mean RCI (range)
Congestion	-0.02	(-0.05, 0.01)	$I^2 = 46\%$, $P = .12$.22	-6.59 (-33.30 to 18.30)
Rhinorrhea	-0.04	(-0.07, 0.00)	$I^2 = 0\%$, $P = .98$.04	-8.03 (-8.70 to 14.30)
Sneezing	0.01	(-0.02, 0.04)	$I^2 = 0\%$, $P = .56$.61	2.15 (-29.40 to 4.20)
Itching	-0.08	(-0.20, 0.05)	$I^2 = 74\%$, $P < .01$.24	-31.26 (-100.0 to 4.0)

Abbreviations: CI, confidence interval; NSS, nasal symptom score; RCI, relative clinical impact; WMD, weight mean difference.

- INAH plus INCS vs INCS alone
 - Combi therapy was superior to single treatment of INCS improving TNSS (weight mean difference: 0.66; 95% CI -0.93; -0.40, $p < 0.01$)
 - INAH plus INCS was better than INCS alone regarding nasal congestion, rhinorrhea, sneezing, and itching (p for overall effect < 0.05)





Analysis of Individual Symptom Scores Comparing Intranasal Antihistamine Plus Intranasal Corticosteroid With Intranasal Corticosteroid Monotherapy					
NSS	WMD	(95% CI)	Heterogeneity	P for overall effect	Weighted mean RCI (range)
Congestion	-0.27	(-0.37, -0.18)	$I^2 = 43\%$, $P = .14$	<.01	-27.20 (-132.0 to -18.20)
Rhinorrhoea	-0.14	(-0.25, 0.03)	$I^2 = 0\%$, $P = .73$.01	-11.29 (-30.77 to -7.69)
Sneezing	-0.28	(-0.40, -0.16)	$I^2 = 39\%$, $P = .16$	<.01	-21.77 (-106 to -13.30)
Itching	-0.26	(-0.48, -0.04)	$I^2 = 58\%$, $P = .05$	<.01	-24.77 (-247.0 to -8.33)

Abbreviations: CI, confidence interval; NSS, nasal symptom score; RCI, relative clinical impact; WMD, weight mean difference.

Fazit der Autoren

INAH have an add-on effect on INCS, and the combination of INAH plus INCS is superior to that of OAH plus INCS in improving nasal symptoms for patients with AR

Debbaneh PM et al., 2019 [1].

Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Combination therapy with intranasal azelastine and fluticasone propionate is an option for treatment of allergic rhinitis. This systematic review and meta-analysis examines existing literature to determine efficacy in treating allergic rhinitis compared to monotherapy.

Methodik

Population:

- Patient with allergic rhinitis

Intervention/Komparator:

- combination intranasal azelastine and fluticasone spray for treatment of AR to that of either azelastine or fluticasone as monotherapy

Endpunkte:

- Total Nasal Symptom Score (TNSS),
- Total Ocular Symptom Score (TOSS), and
- Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases was performed on January 22, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Level of evidence of each study was assigned according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2009 criteria.
- Risk of bias present in each study using the Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=8 trials includes, meta-analysis used N = 6 trials

Charakteristika der Population:

- allergic rhinitis in males and females of all ages were included
- numerous sites across the United States and India.
- Combination AzeFlu was evaluated in each study, with 1 study comparing to placebo only, 2 studies comparing to fluticasone only, 1 study comparing to fluticasone and azelastine monotherapy, and 3 articles comparing to placebo, fluticasone, and azelastine monotherapy. One study compared combination AzeFlu to combination olopatadine and fluticasone.
- most studies required a history of AR with symptoms for at least 2 years and confirmation by positive skin-prick test using local or prevalent seasonal allergens

Qualität der Studien:

- The risk of bias was generally low
- overall level of evidence was 1b

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Berger 2016	+	+	+	+	-	-
Berger 2016 2b	+	-	-	-	+	+
Carr 2012a	+	+	+	+	+	+
Carr 2012b	+	+	+	+	+	+
Carr 2012c	+	+	+	+	+	+
Hampel 2010	+	?	?	?	-	+
LaForce 2010	+	?	?	?	+	+
Meltzer 2012	+	+	+	+	-	+
Price 2013	+	?	?	?	+	-
Ratner 2008	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

SR

- analyses demonstrated significant superiority of AzeFlu in reducing TNSS compared to monotherapy by azelastine, fluticasone, or placebo.
- Superiority of AzeFlu in reduction of TOSS was statistically significant when compared with placebo but not with azelastine or fluticasone alone.

Meta-Analysis

- Meta-analysis was performed on 3 comparisons: combination AzeFlu vs azelastine, AzeFlu vs fluticasone, and AzeFlu vs placebo
 - AzeFlu was favored over fluticasone monotherapy with a mean change in baseline of 20.74 (95% confidence interval [CI], 21.17 to 20.31; P\ .001; I2 = 12%; Fig).
 - AzeFlu was also favored over azelastine monotherapy with a mean change in baseline of 21.40 (95% CI, 21.82 to 20.98; P \ .001; I2 = 0%).
 -

Fazit der Autoren

Combination therapy with azelastine and fluticasone nasal spray produces relief of nasal symptoms that is superior to monotherapy with either agent alone. AzeFlu should be considered as second-line therapy for patients with AR that is not controlled with monotherapy.

Kommentare zum Review

Two studies analyzed children between the ages of 6 and 12 years..., whereas all other studies included only patients above the age of 12 years and symptomatic.

Seresirikachorn K et al., 2018 [4].

Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

A combination of H1 antihistamine (AH) with intranasal corticosteroid (INCS) is commonly prescribed to patients with allergic rhinitis (AR) who have an inadequate response to monotherapy. In this systematic review we aimed to determine the effects of AH combined with INCS (AH-INCS) for treating AR.

Methodik

Population:

- patients with allergic rhinitis

Intervention/Komparator:

- AH-INCS vs INCS monotherapy

Endpunkte:

- total nasal symptom scores (TNSS),
- total ocular symptom scores (TOSS),

- disease-specific quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase up to October 6, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias of the included studies was assessed according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- SR: Sixteen studies (4026 patients) included; thirteen studies were used for meta-analysis

Charakteristika der Population:

- 42% were male with the mean age of 35.1 years
- All patients were diagnosed as AR cases.
- Most patients were adults;
- One trial (n = 353) studied only a pediatric population (Berger W 2016 et al.);
- Nine trials included children and adults without reporting the number of pediatric patients; Eight of the 9 trials enrolled patients >12 years of age, and 1 trial enrolled patients of any age
- Thirteen trials studied patients with seasonal AR. One trial studied patients with perennial AR; Nine trials studied patients with severities ranging from moderate to severe.

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Anolik 2007	+	+	+	+	+
Barnes 2006	+	+	+	+	+
Benincasa 1994	+	+	+	+	+
Berger 2016	+	+	-	+	-
Brooks 1996	+	+	+	+	-
Carr (MP4002) 2012	+	+	+	+	+
Carr (MP4004) 2012	+	+	+	+	+
Carr (MP4006) 2012	+	+	+	+	+
Di Lorenzo 2004	+	+	+	+	+
Hampal (MP4001) 2010	+	+	-	+	+
Horak 2003	+	+	+	+	-
Juniper 1989	+	+	+	+	+
Klin 2015	+	+	-	+	+
Rahner 1998	+	+	+	+	+
Simpson 1994	+	+	-	+	+
Tatar 2013	-	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- All AH used were second generation.
 - Oral AH (10 RCTs) used included levocetirizine (5 mg/d), cetirizine (10 mg/d), loratadine (10 mg/d), astemizole (10 mg/d), and terfenadine (120 mg/d).
 - Intranasal AH (5 RCTs): all 5 studies used azelastine (548 mg/d) added to fluticasone propionate in a single-delivery nasal spray device.
 - Intraocular AH (1 RCT): ketotifen eye drop was used.

- TNSS
 - Fourteen RCTs
 - cumulative meta-analysis of 10 RCTs revealed that combination therapy with AH-INCS was superior to INCS alone in improving TNSS (SMD, -0.13; 95% CI, -0.19 to -0.06; $p < 0.001$; $n = 3348$). An I^2 of 1% represents low heterogeneity
- INSS (nasal obstruction, rhinorrhea, itching, sneezing)
 - The meta-analysis revealed no difference between groups for improvement of nasal obstruction
- TOSS
 - The meta-analysis of 6 RCTs revealed that AH-INCS was superior to INCS alone in improving total ocular symptom scores (SMD, -0.12; 95% CI, -0.20 to -0.04; $p = 0.003$; $n = 2378$). An I^2 of 0% represents low heterogeneity

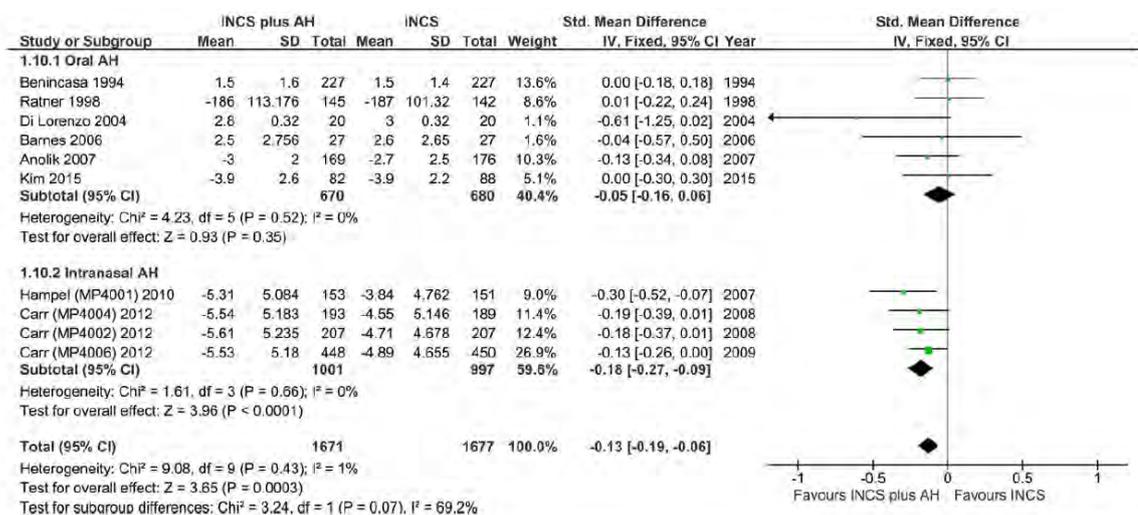


FIGURE 2. Improvement on total nasal symptom score at endpoint and subgroup analysis by route of antihistamine: intranasal corticosteroid plus antihistamine vs intranasal corticosteroid. AH = antihistamine; CI = confidence interval; df = degrees of freedom; INCS = intranasal corticosteroid; IV = inverse variance; Random = random effects; Std. mean difference = standardized mean difference.

Fazit der Autoren

Intranasal AH-INCS has benefit over INCS on nasal and ocular symptom improvement for treating AR. Oral AH-INCS is not recommended.

Kommentare zum Review

1 trial included children and adults without reporting the number of pediatric patients, 1 trial included children between 4-12 years.

3.4 Leitlinien

Dykewicz MS et al., 2017 [3]; siehe auch Wallace DV et al. 2017 [5].

Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI), the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI), and the Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology

Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update

Fragestellung

Ultimately, the objective of this guideline document is to highlight several quality improvement opportunities for clinicians in the care of AR and reduce unnecessary cost and variations in care; this document is intended to provide guidance to health care professionals for treatment of adult and adolescent patients (≥ 12 -15 years of age) with AR.

Box 1. Key Questions Addressed by This Systematic Review on Seasonal Allergic Rhinitis (SAR)

1. For the initial treatment of moderate to severe SAR in patients who are ≥ 12 years of age, is there any clinical benefit of using a combination of an oral antihistamine and an intranasal corticosteroid compared with monotherapy with an intranasal corticosteroid?
2. For the initial treatment of moderate to severe SAR in patients who are ≥ 15 years of age, how does montelukast compare with an intranasal corticosteroid in terms of clinical benefit.
3. For the initial management of moderate to severe SAR in patients who are ≥ 12 years of age, is there any clinical benefit to using combination therapy with an intranasal corticosteroid and an intranasal antihistamine compared with monotherapy with either agent?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The updated literature search (dates inclusive of July 18, 2012, to June 29, 2016) used by the Rhinitis Workgroup for the 3 questions considered in this focused systematic review was based on the same search criteria, databases, and inclusion criteria that had been used by the AHRQ's search review up to July 18, 2012.

LoE / GoR

- GRADE Approach und Delphi
 - High: The team is very confident that the true effect lies close to the estimate of the effect.
 - Moderate: The team is moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

- Low: The team confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
- Very low: The team has very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Sonstige methodische Hinweise

- keine

Recommendations

Box 2. Key Clinical Advice.

For initial treatment of nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis in patients ≥ 12 years of age, clinicians:

- Should routinely prescribe monotherapy with an intranasal corticosteroid rather than a combination of an intranasal corticosteroid with an oral antihistamine.
- Should recommend an intranasal corticosteroid over a leukotriene receptor antagonist (for ≥ 15 years of age).
- For moderate to severe symptoms, may recommend the combination of an intranasal corticosteroid and an intranasal antihistamine.

Question 1

Summary of analysis

For the treatment of SAR in patients who are 12 years or older, there is no clinical benefit of using a combination of an oral antihistamine and an INCS compared with monotherapy with an INCS.

Clinical Statement Profile for question 1

Clinical statement: For initial treatment of nasal symptoms of SAR in patients 12 years or older, clinicians should routinely prescribe monotherapy with an INCS rather than a combination of oral antihistamines and INCSs. Strength of recommendation as determined by the JTFPP: Strong (by Delphi, 7 voted strong and 1 voted weak).

Quality improvement opportunity: To promote a consistent, systematic, and cost-effective approach for the treatment of the patient with SAR.

GRADE evidence of quality as determined by the JTFPP: Medium (by Delphi, 7 voted medium and 1 voted low).

Question 2

Summary of analysis

When comparing montelukast with INCSs in patients with SAR who are 15 years or older, INCSs have a greater clinical benefit (see [Figs 17–25 in Appendix B](#)) over montelukast based on the reduction of nasal symptoms.

Clinical Statement Profile for question 2

Clinical statement: For initial treatment of moderate to severe SAR in patients 15 years and older, the clinician should recommend an INCS over an LTRA.

Strength of recommendation as determined by the JTFPP: Strong (by Delphi, 8 of 8 voted for strong).

Quality improvement opportunity: Reduced use of a less effective agent and increased use of a more effective agent.

GRADE evidence of quality as determined by the JTFPP: High (by Delphi, 8 of 8 voted for high).

Question 3

Summary of analysis

There appears to be a clinical benefit of using the combination of an INAH⁹¹ and an INCS compared with monotherapy with an INCS as shown in [Figures 4](#) and [5](#) below based on the reduction of total nasal symptoms. Similarly, there appears to be a clinical benefit of using the combination of an INAH and an INCS compared with monotherapy with an INAH as shown in [Figures 6](#) and [7](#) below based on the reduction of total nasal symptoms. Although not a primary end point, one study demonstrated reduction of ocular symptoms and improvement in quality of life ([Figs 30, 31, 34](#) and [35](#) in [Appendix B](#)). The primary adverse events identified for the combination therapy were headache, bitter taste, and epistaxis; the combination product contributed to more adverse events than did monotherapy with the INCS or the INAH. Clinicians should discuss with the patient whether the addition of an INAH increased the odds of experiencing an adverse event ([Fig 8](#)).

Clinical Statement Profile for question 3

Clinical statement: For treatment of nasal symptoms of moderate to severe SAR in patients 12 years or older, the clinician may recommend the combination of an INCS and an INAH for initial treatment.

Strength of recommendation as determined by the JTFPP: Weak (by Delphi, 8 of 8 voted for weak).

Quality improvement opportunity: To improve symptom control in patients for initial therapy, there is the potential for greater improvement of symptoms with a combination of an INCS and an INAH compared with monotherapy with either agent.

GRADE evidence of quality as determined by the JTFPP: High (by Delphi, 8 of 8 voted for high quality).

Referenzen aus Leitlinien

Question 1:

[61] Ngamphaiboon J. Montelukast in general pediatric practices. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:S348eS351.

[62] Can D, Tanac R, Demir E, Gulen F, Veral A. Is the usage of intranasal glucocorticosteroids alone in allergic rhinitis sufficient? *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27:248e253.

[63] Modgill V, Badyal DK, Verghese A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis. *Methods Findings Exp Clin Pharmacol.* 2010;32: 669e674.

[64] Brooks C, Francom S, Peel B, Chene B, Klatt K. Spectrum of seasonal allergic rhinitis symptom relief with topical corticoid and oral antihistamine given singly or in combination. *Am J Rhinol.* 1996;10:193e199.

[65] Anolik R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:264e271.

[66] Barnes ML, Ward JH, Fardon TC, Lipworth BJ. Effects of levocetirizine as add-on therapy to fluticasone in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36:676e684 (1b).

[67] Benincasa C, Lloyd R. Evaluation of fluticasone propionate aqueous nasal spray taken alone and in combination with cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis. *Drug Investig.* 1994;8:225e233.

[68] Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:259e267.

[69] Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract.* 1998;47:118e125 (Ib).

Question 2:

[70] Lu S, Malice MP, Dass SB, Reiss TF. Clinical studies of combination montelukast and loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Asthma.* 2009;46:878e883.

[71] Martin BG, Andrews CP, Van Bavel JH, et al. Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and oral montelukast for the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:851e857.

[72] Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest.* 2005;128:1910e1920 (Ib).

[73] Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109: 949e955 (Ib).

[74] Ratner PH, Howland WC III, Arastu R, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:536e542 (Ib).

Question 3:

[75] Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:168e173.

[76] Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, Price D, Ginsberg D, Carr W. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:324e332.

[77] Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:74e81.

[78] Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1282e1289.e10.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2021)
am 17.03.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees
2	(pollenos* OR pollinos* OR (pollen NEXT allerg*) OR hayfever OR "hay fever" OR rhinallergos*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	MeSH descriptor: [Rhinitis] this term only
5	(rhinit* OR "nasal catarrh" OR rhinoconjunctivit*):ti,ab,kw
6	#3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.03.2021

#	Suchfrage
1	allergic rhinitis[mh]
2	pollenos*[tiab] OR pollinos*[tiab] OR pollen allerg*[tiab] OR hayfever[tiab] OR hay fever[tiab] OR rhinallergos*[tiab]
3	#1 OR #2
4	rhinitis[mh:noexp]
5	rhinit*[tiab] OR nasal catarrh[tiab] OR rhinoconjunctivit*[tiab]
6	#4 OR #5
7	hypersensitivity[mh:noexp] OR allergens[mh] OR pollen[mh]
8	allerg*[tiab] OR hypersensitiv*[tiab]
9	#6 AND (#7 OR #8)
10	#3 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of

#	Suchfrage
	care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.03.2021

#	Suchfrage
1	allergic rhinitis[mh]
2	pollenos*[tiab] OR pollinos*[tiab] OR pollen allerg*[tiab] OR hayfever[tiab] OR hay fever[tiab] OR rhinallergos*[tiab]
3	#1 OR #2
4	rhinitis[mh:noexp]
5	rhinit*[tiab] OR nasal catarrh[tiab] OR rhinoconjunctivit*[tiab]
6	#3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoul ED.** Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;161(3):412-418.
2. **Du K, Qing H, Zheng M, Wang X, Zhang L.** Intranasal antihistamine is superior to oral H(1) antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125(5):589-596.
3. **Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al.** Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(6):489-511.
4. **Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Khattiyawittayakun L, Snidvongs K.** Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8(10):1083-1092.
5. **Wallace DV, Dykewicz MS, Oppenheimer J, Portnoy JM, Lang DM.** Pharmacologic treatment of seasonal allergic rhinitis: synopsis of guidance from the 2017 joint task force on practice parameters. *Ann Intern Med* 2017;167(12):876-881.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-055

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)

Fachgesellschaft Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer nasaler Symptome im Zusammenhang mit allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die LL „Allergische Rhinokonjunktivitis“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie ¹ ist zukünftig maßgebend für die spezialärztlichen Behandlungsempfehlungen in Deutschland und orientiert sich an den Vorgaben der internationalen Expertengruppe „Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)“, welche eine medikamentöses Stufenschema zur Behandlung der AR vorschlägt ^{2 3}. Die neue Version der deutschen AWMF Leitlinie ist aktuell in Bearbeitung.

Zur Therapie der allergischen Rhinitis (AR) werden Allergenkarrenz, Arzneimitteltherapie und die Allergen Immuntherapie (AIT) empfohlen.

Die Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie in der bisherigen Leitlinie ¹ sind nicht mehr vollständig mit internationalen Empfehlungen im Einklang. Daher werden hier die Empfehlungen wiedergegeben, die den aktuellen Versionen der ARIA-Dokumente ^{2 3 4}, den kürzlich aktualisierten US-amerikanischen Leitlinien ⁵ und den EUFOREA-Empfehlungen ⁶ entsprechen.

Intranasale Glukocorticoesterioide oder nicht-sedierende orale Antihistaminika oder intranasale Antihistaminika werden als Erstlinienmedikamente empfohlen. Orale

Leukotrienrezeptorantagonisten können ebenfalls eingesetzt werden. Bei mittelschweren bis schweren Symptomen wird die Fixkombination aus intranasalen Glukocorticoesteroiden und intranasalen Antihistaminika (INCS/INHA) empfohlen (entspricht derzeit nicht der deutschen Versorgungsrealität). Die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Medikamente sind gut belegt.

Dekongestiva können zur symptomatischen Linderung bei allergischer Rhinitis verwendet werden. Topische Dekongestiva sollen frei von Benzalkoniumchlorid sein. Dekongestiva sollten nicht länger als 10 Tage angewendet werden^{6 7}.

Eine längerdauernde Anwendung von systemischen Steroiden und die Verwendung von Depot-Steroiden sollte aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht durchgeführt werden. Die kurzfristige Anwendung von systemischen (oralen) Steroiden kann in Einzelfällen als Zusatztherapie in Erwägung gezogen werden, wenn trotz einer Therapie mit INCS/INHA weiterhin sehr schwere Symptome bestehen.

Für den hausärztlichen bzw. primärversorgenden Bereich können zu einigen häufigen medikamentösen Therapieverfahren die entsprechenden Kapitel der S2k Leitlinie „Rhinosinusitis“ der AWMF⁷ berücksichtigt werden. In Analogie zu dieser kann auch für die allergische Rhinitis gelten: *„Ein Wechsel auf die nächst höhere Versorgungsebene sollte erfolgen,... (wenn) eine weitere Diagnostik mit ausreichender Wahrscheinlichkeit zu besseren Therapieergebnissen führen kann bzw. wenn eine sinnvolle Therapie nur auf nächster Versorgungsebene möglich ist...“*

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „mittelschweren bis schweren nasalen Symptomen im Zusammenhang mit allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die AR wird aufgrund ihrer zeitlichen Ausprägung in eine „intermittierende“ und „persistierende“ Form sowie weiter anhand ihres Schweregrades (Ausprägung auf Lebensqualität und allgemeine tägliche Beeinträchtigung) in eine „leichtgradige“ oder „mittelschwere bis schwere“ Form unterteilt^{2 3 4}. Die G-BA hat 2018 die folgende Einteilung empfohlen⁸: *„Schwerwiegende Formen der allergischen Rhinitis, die aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen, stellen eine schwerwiegende Erkrankung im Sinne der Arzneimittelrichtlinie § 12 Abs. 3 dar. Eine solche schwerwiegende Form der allergischen Rhinitis kann vorliegen, wenn es sich um eine persistierende allergische Rhinitis handelt, bei der die an mindestens 4 Tagen pro Woche und über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen auftretende Symptomatik als schwerwiegend einzustufen ist. Eine entsprechend schwerwiegende Symptomatik kann vorliegen, wenn die durch eine allergische Rhinitis ausgelösten Symptome Rhinorrhoe, nasale Obstruktion/Schwellung, nasaler Juckreiz, Niesreiz oder Fließschnupfen die Lebensqualität beispielsweise aufgrund von Schlafstörungen und Beschränkungen der Arbeitsfähigkeit oder alltäglicher Aktivitäten erheblich beeinträchtigen und die Ausprägung der Symptomatik*

nachhaltig und dauerhaft ist.“

Bei der milden intermittierenden AR werden intranasale Glukocorticoesterioide oder nicht-sedierende orale Antihistaminika oder intranasale Antihistaminika als Erstlinienmedikamente empfohlen. Orale Leukotrienrezeptorantagonisten können ebenfalls eingesetzt werden. Bei mittelschweren bis schweren Symptomen kann alternativ die Fixkombination aus intranasalen Glukocorticosteroiden und intranasalen Antihistaminika empfohlen werden ⁶.

Eine längerdauernde Anwendung von systemischen Steroiden und die Verwendung von Depot-Steroiden sollte aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht durchgeführt werden. Die kurzfristige Anwendung von systemischen (oralen) Steroiden kann in Einzelfällen als Zusatztherapie in Erwägung gezogen werden ⁶.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang das Angebot einer Allergen-Immuntherapie (AIT) bei mittel-schwerer bis schwerer intermittierenden AR, einer milden sowie mittel-schweren bis schweren persistierenden AR ⁴. Diese Therapieform ist die einzige Therapieoption, die die zugrunde-liegende Immunde- viation bei allergischen Erkrankungen umkehren und somit die Erkrankung auch kausal behandeln kann ^{9,10}.

Spezielle Abwandlungen dieser Empfehlungen für Kinder ab 12 Jahre existieren nicht, sondern dieselben Kriterien und Empfehlungen gelten auch für diese Altersgruppe.

Literatur

1. Bachert CB, U. Wedi, B. Klimek, L. Rasp, G. Riechelmann, H. Schultze-Werninghaus, G. Wahn, U. Ring, J. Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. *Journal of the German Society of Dermatology* 2003(4):11.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**(5 Suppl):S147-334.
3. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;**130**(5):1049-62.
4. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;**140**(4):950-958
5. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2020;**146**(4):721-767
6. Hellings PW, Scadding G, Bachert C, Bjermer L, Canonica GW, Cardell LO, et al. EUFOREA treatment algorithm for allergic rhinitis. *Rhinology* 2020;**58**(6):618-622
7. Stuck et al. Rhinosinusitis - S2k-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012I_S2k_Rhinosinusitis_2019-04.pdf
8. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5190/2018-08-16_AM-RL-OTC_nasale-Glukokortikoide_TrG.pdf. Accessed per 27 Apr, 2021
9. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases – S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;**23**:282–319

10. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2017;00:1–33. <https://doi.org/10.1111/all.13317>