

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olopatadin/Mometason (Ryaltris®)

Glenmark Arzneimittel GmbH
als Vertreter der Berlin-Chemie AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.11.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason (GSP301-PoC).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgemeinschaft
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
AR	allergische Rhinitis
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
d. h.	das heißt
EEC	Umweltexpositions-kammer <i>Environmental Exposure Chamber</i>
EEC-QoLQ	<i>EEC-Rhinoconjunctivitis Quality-of-Life Questionnaire</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICD-10-GM	<i>International Classification of Diseases, Tenth Revision – German Modification</i>
IgE	Immunglobulin E
INAH	intranasales Antihistaminikum <i>Intranasal Antihistamine</i>
INCS	intranasales Glukokortikoid <i>Intranasal Corticosteroid</i>
inkl.	inklusive
iNSS	<i>instantaneous Nasal Symptoms Score</i>
iTNSS	<i>instantaneous Total Nasal Symptoms Score</i>
iTOSS	<i>instantaneous Total Ocular Symptom Score</i>
iTSS	<i>instantaneous Total Symptoms Score</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least Square</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NSS	<i>Nasal Symptoms Score</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie <i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
s.r.o.	Gesellschaft mit beschränkter Haftung <i>společnost s ručením omezeným</i>
SUE	schwerwiegendes UE
TNSS	<i>Total Nasal Symptoms Score</i>
TOSS	<i>Total Ocular Symptom Score</i>
TSS	<i>Total Symptoms Score</i>
UE	unerwünschtes Ereignis
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BERLIN-CHEMIE AG
Anschrift:	Glienicker Weg 125 12489 Berlin Die BERLIN-CHEMIE AG wird vertreten durch die: Glenmark Arzneimittel GmbH Industriestr. 31 82194 Gröbenzell
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Anschrift:	Hvezdova 1716/2b 140 78 PRAHA 4 Tschechische Republik
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olopatadinhydrochlorid in Kombination mit Mometasonfuroat als Monohydrat (kurz: Olopatadin/Mometason)
Handelsname:	Ryaltris®
ATC-Code:	R01AD59
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	24875 (Olopatadinhydrochlorid) 29158 (Mometasonfuroat als Monohydrat)
Pharmazentralnummer (PZN)	18240041
ICD-10-GM-Code	J30.-, J30.1, J30.2, J30.3, J30.4
Alpha-ID	I5089, I66670, I5101, I5103, I5099, I5104, I86341, I5097, I5098, I5096, I5095, I5105, I5106, I66669, I5102, I5091, I5093, I5090, I5092, I97161, I5094, I5100, I66668, I74660, I97371, I97370, I5110, I5107, I5108, I66671, I66872, I66873, I66874, I97243, I86348, I68313, I12624, I30735, I99857, I5111, I12623, I97242, I97226, I73648, I73567, I5112, I66672, I12715, I12716, I12706, I12707, I80793, I12708, I86238, I12709, I12710, I12711, I12714, I86342, I73372, I32853, I12713, I73374, I5109
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ryaltris [®] wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis.	17.11.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis	intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit intranasalem Antihistaminikum (INAH)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 12. Mai 2021 stattgefunden (Vorgangsnummer: 2021-B-055). Der G-BA benannte als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Olopatadin/Mometason für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis (AR):

- ein intranasales Glukokortikoid (INCS) in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum (INAH)

Glenmark folgt der Festlegung der zVT des G-BA und zieht zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens die Studie GSP301-PoC heran, die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Olopatadin/Mometason gegenüber einer Fixkombination aus Azelastin (intranasales Antihistaminikum) und Fluticason (intranasales Glukokortikoid) bei Patienten mit saisonaler AR berichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie GSP301-306 dargestellt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Olopatadin/Mometason gegenüber einer Fixkombination aus Azelastin (intranasales Antihistaminikum) und Mometason (intranasales Glukokortikoid) untersucht. Die spezifische Fixkombination aus Azelastin/Mometason ist in Deutschland nicht zugelassen, weshalb die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und nur supportiv im Dossier präsentiert wird.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason (Ryaltris[®]) für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR wird auf Basis der Studie GSP301-PoC 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 der vom G-BA benannten zweckmäßigen zVT, einem intranasalen Glukokortikoid (Fluticason) in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum (Azelastin), untersucht. Die Studie GSP301-PoC umfasst eine 14-tägige Behandlungsperiode, wodurch eine Bewertung der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason in der akuten Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR ermöglicht wird. Basierend auf der Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird die qualitative Ergebnissicherheit der Studie GSP301-PoC als *hoch* bewertet und somit die Wahrscheinlichkeit der Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen als Hinweis eingestuft.

Zusätzlich zur Studie GSP301-PoC werden in Modul 4 supportiv die Daten der 14-tägigen Studie GSP301-306, einer zweiarmigen, offenen, aktivkontrollierten und randomisierten Phase III-Studie, gegenüber der in Deutschland nicht zugelassenen Fixkombination aus Azelastin/Mometason und der 52-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten Studie GSP301-303 zur Langzeitbehandlung von persistierenden AR-Symptomen (perenniale AR) dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7 zeigt die Studienergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason gegenüber Azelastin/Fluticason auf Basis der bewertungsrelevanten Studie GSP301-PoC.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason (GSP301-PoC)

Endpunkt	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Es sind keine im Rahmen der Sicherheit erhobenen Todesfälle aufgetreten.		
Morbidität ^a		
ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b Hedges'g [95 %-KI]		
iTNSS	-1,088 [-2,456; 0,281]; 0,1180 -0,37 [-0,84; 0,09]	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
iNSS „Juckreiz“	-0,312 [-0,660; 0,036]; 0,0787 -0,42 [-0,89; -0,05]	
iNSS „Rhinorrhoe“	-0,364 [-0,733; 0,005]; 0,0530 -0,46 [-0,93; 0,005]	
iNSS „Niesen“	-0,150 [-0,517; 0,216]; 0,4178 -0,19 [-0,65; 0,27]	
iNSS „nasale Obstruktion“	-0,284 [-0,659; 0,092]; 0,1371 -0,35 [-0,82; 0,11]	
iTOSS	-0,547 [-1,553; 0,459]; 0,2832 -0,25 [-0,72; 0,21]	
iTSS	-1,616 [-3,865; 0,633]; 0,1571 -0,34 [-0,80; 0,13]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a		
ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b Hedges'g [95 %-KI]		
EEC-QoLQ (post-EEC)		
„Global Assessment“	-0,043 [-0,837; 0,750]; 0,9138 -0,03 [-0,49; 0,44]	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
„nicht-nasal/-okulär“	-1,048 [-4,533; 2,436]; 0,5519 -0,14 [-0,60; 0,32]	
„praktische Probleme“	-0,784 [-2,181; 0,614]; 0,2687 -0,26 [-0,73; 0,20]	
„emotional“	-1,201 [-2,686; 0,284]; 0,1117 0,26 [-0,20; 0,73]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit^c		
RR [95 %-KI]; p-Wert^d		
Gesamtraten		
Jegliche UE	0,89 [0,37; 2,04]; 0,7816	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Milde UE	0,89 [0,37; 2,04]; 0,7816	
Moderate UE	keine Ereignisse	
Schwere UE	keine Ereignisse	
SUE	keine Ereignisse	
UE, die zum Therapieabbruch führten	keine Ereignisse	
UE, die zum Tod führten	keine Ereignisse	
UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm		
SOC „Erkrankungen des Nervensystems“	1,20 [0,40; 3,58]; 0,7432	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
PT „Kopfschmerz“	1,33 [0,32; 5,54]; >0,9999	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<p>a: Analysepopulation: ITT-Population. b: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen. c: Analysepopulation: <i>Safety</i>-Population. d: Das RR (inkl. 95 %-KI) wurde nach Altman, 1991 berechnet. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests bestimmt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie GSP301-PoC im Rahmen der Sicherheitsanalysen erfasst und werden im vorliegenden Dossier für die Nutzendimension Sicherheit dargestellt.

Morbidität

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. In der Studie GSP301-PoC wurde die nasale (*instantaneous Total Nasal Symptoms Score*, iTNSS) sowie die okuläre (*instantaneous Total Ocular Symptom Score*, iTOSS) Symptomatik anhand patientenberichteter Fragebögen während einer Exposition mit Ambrosia-Pollen in einer Umweltexpositions-kammer (*Environmental Exposure Chamber*, EEC) erhoben. Zusätzlich wurde anhand des *instantaneous Total Symptoms Score* (iTSS) die Summe der Bewertungsskalen zu den nasalen Symptomen und den Bewertungsskalen der okulären Symptome untersucht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für alle erhobenen Bewertungsskalen des TNSS (*Total Nasal Symptoms Score*), TOSS (*Total Ocular Symptom Score*) und TSS (*Total Symptoms Score*) zeigte sich ein vergleichbarer Nutzen von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. So konnte mit beiden Behandlungen die Schwere der nasalen und okulären Symptome der AR nach 14-tägiger Verabreichung verringert werden, wobei sich für alle Bewertungsskalen ein numerischer Vorteil zugunsten von Olopatadin/Mometason zeigte (Tabelle 1-7).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptome der AR schränken die Lebensqualität der Betroffenen ein und haben Auswirkungen auf die sozialen und schulischen bzw. beruflichen Bereiche der Patienten. In der Studie GSP301-PoC wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patientenberichteten Fragebogens *EEC-Rhinoconjunctivitis Quality-of-Life Questionnaire* (EEC-QoLQ) erhoben.

Die Ergebnisse des Fragebogens zeigten einen vergleichbaren Nutzen von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. So berichteten Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung ihrer Lebensqualität nach 14-tägiger Verabreichung der Studienmedikation, wobei sich sowohl für das „*Global Assessment*“ als auch für die einzelnen Domänen des Fragebogens ein numerischer Vorteil zugunsten von Olopatadin/Mometason zeigte (Tabelle 1-7).

Sicherheit

Die Studie GSP301-PoC zeigt ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. In beiden Behandlungsarmen traten während der 14-tägigen Behandlungsphase nur wenige und ausschließlich milde unerwünschte Ereignisse (UE) auf (Olopatadin/Mometason: 22,2 % vs. Azelastin/Fluticason: 25,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI] = 0,86 [0,29; 2,55]; p = 0,7815) (Tabelle 1-7).

Es wurden keine moderaten, schweren, schwerwiegenden UE, UE, die zum Therapieabbruch führten oder UE, die zum Tod führten, in einem der Behandlungsarme berichtet (Tabelle 1-7).

Lediglich milde UE der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“ und des zugehörigen *Preferred Term* (PT) „Kopfschmerz“ traten mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich weder für die UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ noch für den zugehörigen PT „Kopfschmerz“ (Tabelle 1-7).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Olopatadin/Mometason für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason (Ryaltris[®]) zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugrundeliegende Evidenz basiert auf der Studie GSP301-PoC, einer aktivkontrollierten, doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie (*Randomized Controlled Trial, RCT*) der Phase II (*Proof of Concept* Studie). Die Studie GSP301-PoC umfasst eine 14-tägige Behandlungsperiode, was die Bewertung der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason zur akuten Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR ermöglicht.

Die Ergebnisse der Studie GSP301-PoC zeigen für alle Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die gute Wirksamkeit und den vergleichbaren Nutzen von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. Zudem waren in der Studie GSP 301-PoC sowohl Olopatadin/Mometason als auch Azelastin/Fluticason sicher und gut verträglich, was durch das Auftreten nur weniger und ausschließlich milder UE während der 14-tägigen Behandlungsphase bestätigt wird. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason traten in der Studie GSP301-PoC für keinen Endpunkt der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Akutbehandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR mit Olopatadin/Mometason lässt sich somit basierend auf der Studie GSP301-PoC eine gute und mit der bereits verfügbaren Fixkombination aus Azelastin/Mometason vergleichbare Wirksamkeit sowie eine gute Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung feststellen.

Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Akutbehandlung von AR-Symptomen mit Olopatadin/Mometason wurde zudem in der supportiv dargestellten 14-tägigen Studie GSP301-306 gegenüber der in Deutschland nicht zugelassenen Fixkombination aus Azelastin/Mometason nachgewiesen.

Darüber hinaus bestätigt die supportiv berichtete 52-wöchige, placebokontrollierte Studie GSP301-303 das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Olopatadin/Mometason in der Langzeitbehandlung von perennialen (persistierenden) AR-Symptomen.

Mit der Etablierung von Olopatadin/Mometason im deutschen Versorgungskontext ist somit eine relevante Erweiterung des evidenz-basierten 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.

In der Zusammenschau lassen sich für Olopatadin/Mometason hinsichtlich der über patientenberichtete Endpunkte erfassten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie hinsichtlich der Sicherheit keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Unterschiede im Vergleich zur zVT (repräsentiert durch Azelastin/Fluticason) feststellen. Somit ergibt sich für Olopatadin/Mometason zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren gegenüber der zVT **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die AR wird definiert als eine symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nase, die infolge einer Allergenexposition durch eine Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut induziert wird. Die Erkrankung ist durch klinische Symptome wie Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe (Absonderung von Nasensekret) und nasale Obstruktion gekennzeichnet. Gemeinsam mit den Beschwerden tritt oftmals ein allgemeines Krankheitsgefühl mit z. B. Schwäche, Müdigkeit, Schlafstörungen und Abgeschlagenheit auf. Die AR wird zudem häufig von Komorbiditäten wie Konjunktivitis, Pharyngitis, Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergie, atopisches Ekzem (Neurodermitis) und Sinusitis begleitet.

Die aktuelle Pharmakotherapie zielt auf die Verhinderung oder Verringerung der allergischen Symptome der AR ab, sowohl hinsichtlich ihrer Schwere als auch der Dauer. Die gebräuchlichsten Medikamente sind dabei orale und intranasale Antihistaminika sowie Kortikosteroid-Nasensprays und -Augentropfen. Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren nasalen Symptomen wird eine Therapie mit einem intranasalen Glukokortikoid empfohlen, bei nicht ausreichender Symptomkontrolle die Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum.

Die Zielpopulation von Olopatadin/Mometason ergibt sich aus der Zulassung. Das Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit einer AR leiden neben den primären Symptomen wie Niesen, Juckreiz, klarer Rhinorrhoe und nasaler Obstruktion häufig unter sekundären Symptomen wie Schlafstörungen, Müdigkeit, Depressionen, was zu einer verminderten Produktivität bei der Arbeit oder in der Schule führen kann.

Zur Behandlung der Symptome der AR werden aktuell vorwiegend orale und intranasale Antihistaminika sowie Kortikosteroid-Nasensprays und -Augentropfen eingesetzt. Die pharmakologischen Profile der verfügbaren AR-Therapien zeigen jedoch, dass die einzelnen Wirkstoffklassen „pathophysiologische Lücken“ aufweisen. Diese Lücken führen zu einer suboptimalen Symptomlinderung, welche häufig mit einer geringen Therapiezufriedenheit und einer schlechten Therapietreue durch den Patienten einhergeht.

Durch die Kombination mehrerer Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen mit unterschiedlichen, aber komplementären Wirkmechanismen können die zuvor genannten „pathophysiologischen Lücken“ geschlossen werden. Insbesondere die Kombination aus einem Antihistaminikum und einem Glukokortikoid bietet eine breite pathophysiologische Abdeckung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Dymista® (Kombination aus Azelastin und Fluticason) steht derzeit bereits ein Fixkombinationspräparat aus einem intranasalen Antihistaminikum und einem intranasalen Glukokortikoid in Deutschland für die Behandlung von Symptomen der AR zur Verfügung.

Mit der Wirkstoffkombination Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) steht nun eine neue Therapiealternative zur Verfügung, durch die Symptome der AR schnell und zuverlässig gelindert werden können und die somit zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Erhöhung der Lebensqualität der Patienten führt. Olopatadin/Mometason vermittelt durch seine Einzelkomponenten einen schnellen Wirkeintritt (Olopatadin) sowie eine langanhaltende Wirksamkeit (Mometason). Durch die einfache Applikationsform des Kombinationspräparats wird zudem die Therapietreue erhöht.

Durch die Etablierung der Kombinationstherapie aus Olopatadin und Mometason im deutschen Versorgungskontext wird das evidenz-basierte Therapiespektrum um eine relevante Therapieoption 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 erweitert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis	160.897 [157.568 - 164.279]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis	Kein Zusatznutzen	160.897 [157.568 - 164.279]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis	420,97 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei allergischer Rhinitis	Azelastin/Fluticason (Dymista [®])	Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis	421,70 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten ist allerdings von einer Überschätzung auszugehen, denn die überwiegende Mehrzahl der allergischen Rhinitiden ist durch Pollen bedingt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.3.6), die nur saisonal auftreten – womit in der Regel keine ganzjährige Behandlung erfolgt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Es sind dabei keine Anforderungen an die Diagnostik oder Qualifikation der Ärzte bzw. des weiteren medizinischen Personals in der Fachinformation enthalten.

Dosierung und Art der Anwendung

Ryaltris[®] ist nur zur nasalen Anwendung bestimmt. Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren beträgt die übliche empfohlene Dosis zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends). Die Fachinformation enthält keine Anforderungen an die maximale Behandlungsdauer.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ryaltris[®] wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen. Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu Patienten mit Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion vor.

Bei nasaler Anwendung sind keine Überdosierungsreaktionen zu erwarten.

Gegenanzeigen

Ryaltris[®] darf nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile besteht oder eine unbehandelte lokalisierte Infektion im Bereich der Nasenschleimhaut, wie z. B. Herpes simplex, vorliegt. Aufgrund der hemmenden Wirkung von Kortikosteroiden auf die Wundheilung dürfen Patienten nach vor kurzem erfolgten Nasenoperationen oder -verletzungen bis zur Ausheilung Kortikosteroide nicht nasal anwenden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund fehlender bzw. nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren sollte Ryaltris[®] während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Ebenfalls sollte aufgrund fehlender Erfahrung abgewogen werden, ob während der Stillzeit das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ryaltris[®] verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Ryaltris[®] zu unterbrechen ist. Es liegen nur begrenzte Daten zur Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In Einzelfällen können bei der Anwendung von Ryaltris[®] Schwindelgefühl, Lethargie, Ermüdung und Somnolenz auftreten. In diesen Fällen können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Alkohol kann diese Wirkung verstärken.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bestehen für lokale nasale Wirkungen, Sehstörungen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Immunsuppression, systemische Wirkungen der Kortikosteroide, Somnolenz, antihistaminerge Wirkungen, Kinder und Jugendliche und sonstige Bestandteile des Arzneimittels.

Über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Fachinformation/Packungsbeilage plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet. Ryaltris[®] unterliegt der Verschreibungspflicht.