

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olopatadin/Mometason (Ryaltris®)

Glenmark Arzneimittel GmbH
als Vertreter der Berlin-Chemie AG

Modul 3 A

*Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter
Nasensymptome bei allergischer Rhinitis bei
Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	85

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 3-1: Klassifizierung der allergischen Rhinitis gemäß ARIA-Kriterien.....	17
Tabelle 3-2: Symptome und Komorbidität der allergischen Rhinitis	19
Tabelle 3-3: Hochrechnung der Ein-Jahres-Prävalenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020	32
Tabelle 3-4: Ein-Jahres-Prävalenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020	33
Tabelle 3-5: Hochrechnung der Ein-Jahres-Inzidenz der AR für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020	36
Tabelle 3-6: Ein-Jahres-Inzidenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020	37
Tabelle 3-7: Voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der AR in der deutschen Gesamtbevölkerung	40
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Olopatadin/Mometason in Deutschland im Jahr 2020	48
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	51
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68
Tabelle 3-19: Risk Management Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	81
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	84

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 3-1: Pathomechanismus der allergischen Rhinitis	12
Abbildung 3-2: Herleitung der 1-Jahres-Prävalenz der AR in der InGef- Forschungsdatenbank im Jahr 2020	30
Abbildung 3-3: Herleitung der Ein-Jahres-Inzidenz der AR in der InGef- Forschungsdatenbank im Jahr 2020	34
Abbildung 3-4: Herleitung der Zielpopulation von Olopatadin/Mometason in der InGef- Forschungsdatenbank	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
α	Signifikanzniveau
Abs.	Absatz
APC	Antigenpräsentierende Zelle <i>Antigen Presenting Cell</i>
AR	Allergische Rhinitis
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
bzw.	beziehungsweise
ca.	<i>circa</i>
COVID-19	<i>Corona Virus Disease-19</i>
CSC	Chorioretinopathie
CSR	<i>Class-Switch Recombination</i>
CYP3A	Cytochrom P ₄₅₀ 3A
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
dt.	deutsche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
etc.	<i>et cetera</i>
EU	Europäische Union
EURD-Liste	<i>List of European Union Reference Dates</i>
FcεRI	Oberflächenrezeptor für IgE
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H ₁	Histaminrezeptor Subtyp 1
HAP	Herstellerabgabepreis
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification</i>
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
ILC2	angeborene lymphatische Zellen der Gruppe 2 <i>Group 2 Innate Lymphoid Cells</i>
INAH	intranasales Antihistaminikum <i>Intranasal Antihistamine</i>
INCS	intranasales Glukokortikoid <i>Intranasal Corticosteroid</i>
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	<i>International Unit</i>
k	Fallzahl
KI	Konfidenzintervall
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex <i>Major Histocompatibility Complex</i>
ml	Milliliter
µg	Mikrogramm
n	Analysestichprobenumfang
o. n. A	ohne nähere Angabe
OTC	<i>Over the Counter</i>
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PRR	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
PSURs	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie <i>Randomized Controlled Trial</i>
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
ROS	reaktive Sauerstoffspezies <i>Reactive Oxygen Species</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SIT	spezifische Immuntherapie
TH0	naive T-Helferzelle
TH1	Typ 1 T-Helferzelle

Abkürzung	Bedeutung
TH2	Typ 2 T-Helferzelle
TNF α	Tumornekrose-Faktor α
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika <i>United States of America</i>
usw.	und so weiter
v. a.	vor allem
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Wirkstoffkombination aus Olopatadin und Mometason (Ryaltris®). Im Weiteren wird für die Wirkstoffkombination die Kurzbezeichnung Olopatadin/Mometason verwendet.

Olopatadin/Mometason (Ryaltris[®]) wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis (AR) (1).

Für dieses Anwendungsgebiet von Olopatadin/Mometason benannte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (2):

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat auf Antrag der Glenmark Arzneimittel GmbH vom 26. Februar 2021 (Beratungsanforderung 2021-8-055) am 12. Mai 2021 stattgefunden. Der G-BA benannte als zVT für Olopatadin/Mometason im vorliegenden Anwendungsgebiet:

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

Die Glenmark Arzneimittel GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und zeigt in Modul 4 A Daten für den Vergleich von Olopatadin/Mometason gegenüber der in Deutschland zugelassenen Fixkombination des intranasalen Glukokortikoids Fluticasonpropionat mit dem intranasalen Antihistaminikum Azelastin (Dymista[®]) (3).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die angeführten Informationen sind der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2021-8-055) (2) sowie der Fachinformation von Ryaltris[®] entnommen (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. *Fachinformation: Ryaltris[®] 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juli 2022].* 2022.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-055. Datum des Gesprächs: 12. Mai 2021.* 2021.
3. Viatris Healthcare GmbH. *Fachinformation: Dymista[®] Nasenspray, 137 Mikrogramm/50 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juni 2022].* 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 (1, 2). Die Erkrankung ist durch klinische Symptome wie Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe (Absonderung von Nasensekret) und nasale Obstruktion gekennzeichnet (2, 3).

Die AR zählt zu den häufigsten Allergien in Europa (4). Fast jeder vierte Erwachsene in Deutschland und Europa ist – mehr oder weniger schwer – hiervon betroffen (5).

Die Erkrankung beginnt meist in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter und hat vielfältige Auswirkungen auf die Patienten, beispielsweise auf das Sozialleben, die schulische Leistungsfähigkeit und die Arbeitsproduktivität (2, 6). Dabei reicht das Ausmaß der Beeinträchtigungen von leichten Befindlichkeitsstörungen an wenigen Wochen des Jahres über schwere Einbußen der Lebensqualität, die Unfähigkeit dem Schulunterricht oder der täglichen Arbeit nachzugehen, bis hin zu kurzfristigen Hospitalisierungen in besonders schweren Fällen (6).

Pathophysiologie

Die Aufgabe des mucosalen Immunsystems der Nase ist es, den Körper vor durch die Luft übertragbaren Pathogenen zu schützen (7). Allerdings kann es passieren, dass eigentlich harmlose extrinsische Proteine (Allergene) wie Pollen oder Hausstaubmilben als pathogen erkannt werden. Die so ausgelöste IgE-vermittelte Immunreaktion führt zur Entzündung der Schleimhäute und infolge zu einer nasalen Überempfindlichkeitsreaktion mit den charakteristischen Symptomen einer AR (8-13).

Die nasale Überempfindlichkeitsreaktion lässt sich in eine Sensibilisierungsphase, die Sofortreaktion und die Spätreaktion nach Allergenexposition untergliedern (siehe Abbildung 3-1) (13, 14).

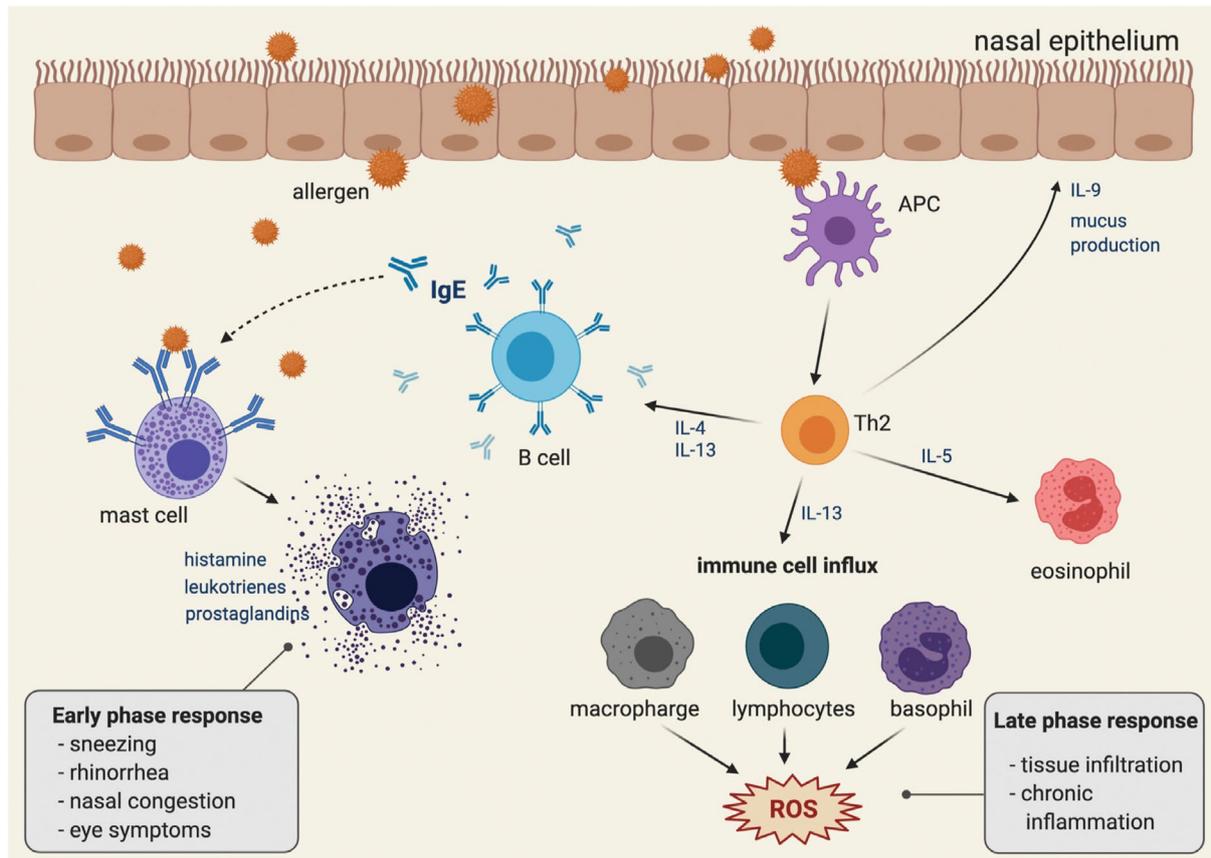


Abbildung 3-1: Pathomechanismus der allergischen Rhinitis

Quelle: in Anlehnung an Jantrapirom et al. 2021 (13).

Sensibilisierung

Zu Beginn einer allergischen Reaktion kommt es zunächst zur Sensibilisierung. Dabei gelangen Allergene aus der Atemluft in die Submukosa, wo sie von Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) wie dendritischen Zellen oder Makrophagen aufgenommen werden können (12). In einigen Fällen können die Allergene auch passiv durch geschädigtes Nasenepithel eindringen oder aktiv durch proteolytische Aktivität die *Tight Junctions* von Nasenepithelzellen auflösen, wonach sie im subepithelialen Bereich von APCs aufgenommen werden (12, 13, 15).

Die Nasenepithelzellen spielen bei der allergenvermittelten Entzündungsreaktion ebenfalls eine bedeutende Rolle. Über *Pattern Recognition Receptors* (PRR) auf der Oberfläche der Epithelzellen werden sowohl Pathogene aber auch Allergene erkannt, wodurch die Sekretion entzündungsfördernder Mediatoren wie Zytokine und Chemokine induziert wird (12, 16). Dadurch vermitteln die Nasenepithelzellen einen wichtigen frühen Stimulus in Richtung einer Typ 2 T-Helferzellen (TH2)-gewichteten Immunreaktion (12).

Indem APCs die Allergene aufnehmen, wird ihre Aktivierung ausgelöst und es kommt zur Prozessierung der Allergene in kleine Peptide (Epitope). Die aktivierten APCs migrieren zu den lokalen lymphatischen Geweben oder zu den Lymphknoten, wo sie die Epitope über den MHC-Klasse-II-Komplex naiven T-Lymphozyten (TH0) präsentieren (12, 13, 15).

Durch die Interaktion des MHC-Klasse-II-Komplex der APCs mit dem T-Zellrezeptor der TH0-Zellen kommt es in Abhängigkeit vorhandener Zytokine zur Ausdifferenzierung der TH0-Zellen zu allergenspezifischen T-Helferzellen vom Typ 1 (TH1) oder Typ 2 (TH2) und zur Proliferation dieser T-Zellpopulationen. Die Differenzierung zu allergenspezifischen TH2-Zellen findet dabei unter Costimulation durch APCs und Interleukin (IL)-4 statt (12, 13).

Die allergenspezifischen TH2-Zellen migrieren anschließend in das entzündete Gewebe und setzen die Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 frei. Dabei fördern IL-4 und IL-13 die sogenannte *Class-Switch Recombination* (CSR) in den B-Zellen. Bei der CSR erfolgt eine Neuordnung bestimmter kodierender Genabschnitte, sodass die B-Zellen allergenspezifische IgE-Antikörper produzieren (13, 15).

Dieses allergenspezifische IgE verteilt sich zunächst lokal und diffundiert anschließend in die lymphatischen Gefäße. Von dort gelangt das IgE in die Blutbahn, wodurch es systemisch im Körper verteilt wird (12, 15). Das IgE bindet mit hoher Affinität an die Oberflächenrezeptoren für IgE (FcεRI) auf Basophilen und Mastzellen, was zur Sensibilisierung dieser Zellen führt. Einmal gebunden bleibt das IgE über Wochen bis Monate stabil an den FcεRI-Rezeptor gebunden (12, 15).

In den westlichen Industrienationen weisen ca. 50 % der Bevölkerung allergenspezifische Antikörper des IgE-Typs auf und gelten somit als sensibilisiert. Allerdings entwickelt nur ungefähr die Hälfte dieser Personen eine Allergie (17). Das deutet darauf hin, dass es schützende Mechanismen gibt, die den Übergang von der Sensibilisierung zur Allergie verhindern. Vermutlich spielen genetische Faktoren und Umwelteinflüsse bei diesem bisher noch nicht aufgeklärten protektiven Mechanismus eine wichtige Rolle (17).

Sofortreaktion

Nach der Sensibilisierung kommt es bei erneutem Allergenkontakt innerhalb von Minuten zu einer Sofortreaktion. Ein *Crosslinking* benachbarter FcεRI-gebundener IgE-Antikörper auf Mastzellen und Basophilen durch das Allergen induziert eine schnelle Degranulation und Sekretion verschiedener Mediatoren wie Histamin und Lipidmediatoren einschließlich Leukotrienen und Prostaglandinen.

Das freigesetzte Histamin bindet an die H₁-Rezeptoren auf Immunzellen, Muskeln und Nerven und stimuliert u. a. die Nervenenden der parasympathischen Zweige des *Nervus trigeminus*, was zu den klassischen Beschwerden wie Juckreiz, Niesen und Husten führt (13). Zudem werden durch Histamin die Schleimdrüsen in der Nasenschleimhaut aktiviert, was eine wässrige Rhinorrhoe zur Folge hat (13). Zusätzlich zu Histamin setzen Mastzellen Lipidmediatoren wie Leukotriene und Prostaglandine frei, die gemeinsam mit Histamin gefäßerweiternd auf die Blutgefäße in der Nase wirken, was zum typischen Symptom der nasalen Obstruktion führt. Die Gefäßerweiterung erleichtert die Infiltration von Neutrophilen und Eosinophilen, die die Entzündung aufrechterhalten und zur Spätreaktion auf das Allergen führen (13).

Die Sofortreaktion dauert bis zu zwei Stunden nach Allergenexposition an (2).

Spätreaktion

Die Spätreaktion setzt ca. zwei Stunden nach der Allergenexposition ein und kann bis zu 48 Stunden andauern (2). Es wird angenommen, dass die Reaktionen in dieser Phase zum Teil auf die Wirkung der während der Frühphase freigesetzten Mediatoren zurückzuführen sind und sich zum anderen durch die Wirkung der allergenstimulierten T-Zellen ergeben (15).

So setzen die Mastzellen neben Histamin und Lipidmediatoren, die in der Sofortreaktion eine wichtige Rolle spielen, auch Zytokine wie IL-4, IL-13 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) frei, die Zelladhäsionsmoleküle hochregulieren, wodurch es in der Spätreaktion zur Migration von Basophilen, Eosinophilen, Neutrophilen und T-Zellen in die Nasenschleimhaut kommt (13, 15).

Neutrophile, die in die Nasenschleimhaut rekrutiert werden, können das Epithel schädigen, indem sie reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und Enzyme wie Proteasen und Peptidasen bilden (13). Darüber hinaus verstärkt und reguliert die Freisetzung von Zytokinen durch Eosinophile und andere an der Entzündung beteiligte Zellen lokalisierte Immunreaktionen (18).

Durch die von Mastzellen sekretierten Zytokine (Leukotriene, Prostaglandine und der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF)) werden während der Spätreaktion zudem die angeborenen lymphatischen Zellen der Gruppe 2 (ILC2) aktiviert, die zur Fortsetzung der Entzündung beitragen, indem sie große Mengen an TH2-Zytokinen freisetzen, was zu einer fortgesetzten T-Zell-Reaktion führt (13).

Die vorherrschenden Symptome während der Spätreaktion sind eine verstopfte Nase und in geringerem Maße wässrige Rhinorrhoe (19). Die Verstopfung der Nase in der Spätreaktion ist auf ein Ödem in der Nasenschleimhaut zurückzuführen, das durch die Infiltration von Entzündungszellen und durch die Ausschüttung von deren Mediatoren, insbesondere der von Eosinophilen gebildeten Leukotriene, in die Nasenschleimhaut verursacht wird (20).

Durch wiederholten oder dauerhaften Allergenkontakt können persistierende allergische Entzündungen entstehen. Diese sind mit Gewebeeränderungen verbunden, die zu nasaler Hyperreaktivität und zur Veränderung der Organfunktion führen können (13).

Die nasale Hyperreaktivität wird dabei durch die Schädigung des Nasenepithels und durch die Exposition von Nervenenden mit den von Eosinophilen freigesetzten zytotoxischen Proteinen verursacht. Dadurch können bereits unspezifische Reize wie Kälte oder Trockenheit zur Sekretion von Neuropeptiden führen, die die Kontraktion glatter Muskeln und die Schleimsekretion induzieren (11).

Die Gewebeeränderungen bei einer persistierenden allergischen Entzündung sind, neben einer erhöhten Anzahl an Immunzellen im betroffenen Bereich, durch erhebliche Veränderungen der extrazellulären Matrix sowie der Anzahl, Phänotypen und Funktion von Strukturzellen gekennzeichnet. Diese strukturellen Veränderungen können zur Entwicklung von Nasenpolypen führen. Durch eine gestörte Barrierefunktion der oberen Atemwege sind die Patienten zudem anfälliger für chronische Sinus-Infektionen (15).

Risikofaktoren der AR

Fast jeder vierte Erwachsene in Deutschland und Europa weist eine Form der AR auf (5). Die zugrundeliegende Ätiologie für die Entwicklung einer AR ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass mehrere Faktoren, wie z. B. eine genetische Prädisposition, eine erhöhte Exposition gegenüber Allergenen, Umweltverschmutzungen und anderen Reizstoffen (Rauch, Gas usw.), aber auch Veränderungen in der Ernährung, ein Rückgang von Infektionen und eine Zunahme von Stress, eine wichtige Rolle spielen (21). Bei der Entwicklung einer AR scheint zudem die Interaktion zwischen Umweltfaktoren (exogene Faktoren) und individueller Anfälligkeit (endogene Faktoren) von wesentlicher Bedeutung zu sein (8, 21).

Endogene Faktoren

Genetische Faktoren

Unter den endogenen Risikofaktoren hat die Genetik, insbesondere die Verwandtschaft ersten Grades, den größten Einfluss auf das Allergierisiko (12). Kinder von Eltern mit einer Allergie haben ein höheres Risiko selbst eine Allergie zu entwickeln. Oft bekommen sie sogar ähnliche Symptome. So entwickeln Kinder, bei denen beide Elternteile Allergiker sind, zu 60 bis 80 %, Kinder mit nur einem Allergiker-Elternteil zu 30 bis 50 %, und Kinder, bei denen kein Elternteil eine Allergie aufweist, zu 12 % selbst eine Allergie (8).

Insgesamt wird die Vererbbarkeit der AR auf ca. 70 bis 80 % geschätzt (12). Dabei gibt es kein einzelnes verantwortliches Gen oder einen bestimmten Polymorphismus. Stattdessen tragen vermutlich viele verschiedene Gene und Varianten in jeweils geringem Ausmaß zu der Entstehung, dem Fortbestehen und der Schwere der AR bei. Vor allem Gene für die T-Zell-Aktivierung und die angeborene Immunität werden mit allergischen Erkrankungen assoziiert (12).

Alter

Je nach Alter ist das Risiko eine Allergie zu entwickeln unterschiedlich stark ausgeprägt. Eine AR tritt häufig erstmals in der Kindheit auf und nimmt mit zunehmendem Alter an Häufigkeit zu. Die meisten Kinder, die bereits im frühen Kindesalter Symptome einer AR aufweisen, haben über mehrere Jahre persistierende Symptome (12).

Geschlecht

Es liegen Studien vor, die auf eine höhere Prävalenz der AR bei Jungen hinweisen. Die Datenlage zur AR ist jedoch nicht eindeutig (12). Prinzipiell treten Allergien häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf. Dieser Geschlechterunterschied lässt sich vermutlich auf eine höhere Sensibilisierungsrate bei Männern für Katzenepithel, Gräserpollen und Hausstaubmilben zurückführen. Obwohl der Geschlechterunterschied mit dem Alter abnimmt, weisen Männer auch im Erwachsenenalter häufig mehr spezifische IgE-Antikörper, positive Hauttests und höhere Gesamt-IgE-Werte auf als Frauen (8).

Exogene Faktoren

Eine Exposition mit inhalativen Allergenen im frühen Kindesalter oder noch während der Schwangerschaft wird als Risikofaktor für die Entwicklung einer AR diskutiert. Dazu gehören u. a. Milben und Pollen (12). Weiterhin in Diskussion stehen Infektionen, v. a. virale Infektionen (8) und Lebensmittelallergien in der Kindheit (12).

Weitere Umweltfaktoren, die im Zusammenhang mit der Entstehung einer AR untersucht werden, sind Luftverschmutzung, Tabakrauch und Ernährungsgewohnheiten (8, 12). Luftschadstoffe wie Feinstaub, Ozon und Stickstoffdioxid werden in großen Mengen von der Industrie und Kraftfahrzeugen in die Umwelt freigesetzt. Gerade Stickstoffdioxid steht im Verdacht allergische Reaktionen erheblich zu verschlimmern (8). Ozon soll hingegen die Häufigkeit der Sensibilisierung gegenüber Umweltallergen erhöhen. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen Umweltschadstoffen und der Entwicklung einer AR bislang noch nicht eindeutig aufgeklärt, sodass weitere Studien erforderlich sind (12).

Klassifikation der AR

Die AR wird klassisch in eine saisonale, perenniale oder berufsbedingte Form (verursacht durch Allergene am Arbeitsplatz) unterteilt (2, 22).

Typischerweise sind die Allergene der saisonalen AR abhängig vom lokalen Klima und treten somit nur oder in höheren Konzentrationen zu bestimmten Jahreszeiten auf (5, 23). Zu den bekanntesten Allergenen einer saisonalen AR zählen Pollen von Bäumen oder Gräsern (sogenannte Heuschnupfenallergene). Für den gesamtdeutschen Raum liegt die Hauptblüte von Bäumen wie Erlen, Pappeln, Weiden, Eschen, Buchen, Birken, Eichen und Kiefern typischerweise zwischen März und Juni, während Graspollen meist von Juni bis Anfang Juli auftreten (Hauptallergiesaison) (24).

Demgegenüber wird die perenniale AR durch eine in Innenräumen stattfindende ganzjährige Allergenexposition mit z. B. dem Kot von Staubmilben, Schaben oder Tierschuppen ausgelöst (25).

Diese klassische Form der Unterteilung der AR ist jedoch nicht immer anwendbar, da einige saisonale Allergene wie Schimmelpilzsporen beinahe das ganze Jahr über auftreten können bzw. viele Patienten Polysensibilisierungen gegenüber mehreren Allergenen aufweisen, wodurch bei Patienten ganzjährig Symptome auftreten können (23, 26). Außerdem zeigen auch perenniale Allergene (z. B. Milben) saisonale Schwankungen bezüglich ihrer Konzentration in der Atemluft (2, 5).

Eine Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) „*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*“ hat deshalb basierend auf der Dauer und Schwere der Symptomatik eine neue Klassifizierung der Erkrankung entwickelt, die eine aussagekräftigere klinische Einteilung der Patienten erlaubt (siehe Tabelle 3-1) (26). Diese Klassifizierung wird auch in der Leitlinie zur allergischen Rhinokonjunktivitis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) herangezogen (2).

Tabelle 3-1: Klassifizierung der allergischen Rhinitis gemäß ARIA-Kriterien

Dauer der Symptomatik	
intermittierend • weniger als 4 Tage pro Woche • oder weniger als 4 Wochen	persistierend • mehr als 4 Tage pro Woche • und mehr als 4 Wochen
Schwere der Symptomatik	
gering • Symptome sind vorhanden • Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität nicht	mäßig bis schwer • Symptome sind vorhanden und belastend • Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität ^a
a: Lebensqualitätsparameter: Schlafqualität, schulische oder berufliche Leistungen, Alltagstätigkeiten, sportliche Aktivitäten Quelle: Bousquet et al., 2001 (26)	

Eine AR wird dabei als intermittierend bezeichnet, wenn sie weniger als vier Tage pro Woche oder weniger als vier Wochen besteht. Eine persistierende AR dauert länger als vier Tage pro Woche bzw. länger als vier Wochen an. Es wird davon ausgegangen, dass ungefähr 20 % der Patienten mit AR eine intermittierende Form und ca. 40 % eine persistierende Form und weitere 40 % Mischformen aufweisen (5, 26).

Die Schwere der Symptomatik wird gemäß den ARIA-Kriterien anhand der Einschränkung der Lebensqualität der Patienten klassifiziert. Demnach entspricht eine geringe Symptomatik Symptomen, die die Lebensqualität des Patienten nicht beeinträchtigen. Bei einer mäßigen bis schweren Symptomatik belasten die Symptome den Patienten und beeinträchtigen somit seine Lebensqualität (26).

Neben den primären Symptomen der AR werden die sekundären Symptome wie Schlafmangel, Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, herabgesetzte Reaktionsgeschwindigkeit und Leistungsminderung im Alltag vom Patienten häufig als belastend und einschränkend empfunden (1).

Patienten mit einer persistierenden Form der AR leiden in der Regel unter häufigeren und schwereren Symptomen als Patienten mit einem intermittierenden Krankheitsverlauf (1).

Krankheitsverlauf und klinisches Erscheinungsbild der AR

Zu den Leitsymptomen der AR gehören Niesen, Juckreiz, klarer Nasenausfluss und nasale Obstruktion (1-3). Zudem kommt es häufig zu Symptomen wie Augenjucken, Augentränen und Konjunktivitis (1).

Der Verlauf der AR nach Allergenkontakt wird unterteilt in die Sofortreaktion (unmittelbar bis ca. zwei Stunden nach Allergenexposition) und in die Spätreaktion (ca. zwei bis 48 Stunden nach Allergenexposition) (2).

Werden Allergene in die Nasenschleimhaut sensibilisierter Personen eingeatmet, führt dies über die Bindung von IgE auf der Oberfläche von Mastzellen zur Freisetzung von Histamin (20). Diese Sofortreaktion der AR beginnt mit Beschwerden wie Juckreiz in der Nase sowie Rötung und Fremdkörpergefühl in den Augen. Die Symptome können je nach Intensität des Allergenkontakts schlagartig einsetzen und umfassen einen weißlich-wässrigen Sekretfluss, massiven Juckreiz, anfallsartige Niesattacken und Nasenatmungsbehinderung sowie Rötung und Juckreiz der Augenbindehäute und Tränenfluss. Gemeinsam mit den Beschwerden tritt oftmals ein allgemeines Krankheitsgefühl mit z. B. Schwäche, Müdigkeit, Schlafstörungen und Abgeschlagenheit auf (5).

Während der Spätreaktion der AR entwickelt sich eine Entzündung, die zu einer langanhaltenden nasalen Kongestion führt (20).

Die Stärke der Reaktion der Nasenschleimhaut auf einen Allergenkontakt und die damit einhergehende Symptomstärke ist vom Entzündungszustand der Schleimhaut abhängig (27). So kann es zu einer gesteigerten Reaktion aufgrund von vorangegangenen wiederholten Kontakt zum Allergen kommen. Dieser Effekt wird als *Priming* bezeichnet (2).

Auch ein vorübergehender Allergenkontakt in einer Pollensaison oder eine geringe Exposition kann zu einer symptomfreien, andauernden Entzündung der Schleimhäute führen (persistierende Entzündung) (2, 28). Bleibt dieser Entzündungszustand in der Nasenschleimhaut unbemerkt bestehen, kann dies zur Ausbildung einer persistierenden AR führen (29).

Bei einer persistierenden Rhinitis stellt die nasale Kongestion das Hauptsymptom dar, während akute Symptome wie Niesattacken und Rhinorrhoe in den Hintergrund treten (5, 25). Zudem treten häufiger sinusitisartige Symptome wie Gesichts- und Kopfschmerzen auf (25). Die nasalen Symptome ähneln ansonsten denen der AR (5, 25).

Komorbiditäten

Die bei der AR vorherrschende Entzündung der oberen Atemwege und die damit einhergehende Beeinträchtigung der Nasenatmung können neben den Leitsymptomen zu zahlreichen sekundären Symptomen führen (siehe Tabelle 3-2). Die AR ist weiterhin durch eine hohe Komorbidität gekennzeichnet (siehe Tabelle 3-2). Dazu zählen unter anderem Konjunktivitis, Pharyngitis, Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergien, atopisches Ekzem (Neurodermitis) und Sinusitis (5).

Insbesondere das Asthma stellt eine häufige Komorbidität der AR dar und tritt bei 32 % der Kinder und 16 % der Erwachsenen begleitend zur AR auf (2, 30). Somit ist das Asthma-Risiko bei erwachsenen Patienten mit AR um den Faktor 3,2 höher als bei Gesunden (5).

Tabelle 3-2: Symptome und Komorbidität der allergischen Rhinitis

primäre Symptome	sekundäre Symptome	Komorbidität
<ul style="list-style-type: none"> • Niesen • Juckreiz • Sekretion • Obstruktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Husten • Halsschmerzen • Lidödeme • Mundatmung/Dyspnoe • Schlafstörungen • nasale Hyperreaktivität 	<ul style="list-style-type: none"> • Konjunktivitis • Sinusitis • Asthma • atopisches Ekzem • Nahrungsmittelallergie • rezidivierender Paukenerguss • Gedeihstörung • eingeschränkte Leistungsfähigkeit
Quelle: Klimek 2020 (5)		

Diagnostik

Die Diagnose der AR basiert auf einer allergologischen Anamnese, dem klinischen Bild und den Ergebnissen diagnostischer Tests (1, 5).

Die allergologische Anamnese umfasst eine Eigen- und Familienanamnese, bei Kindern auch eine Fremd- oder Elternanamnese. Im Vordergrund des ärztlichen Gesprächs stehen die Expositions- und Medikamentenanamnese, Stärke und zeitlicher Verlauf von Symptomen, Begleiterkrankungen und Anzeichen einer etwaigen begleitenden Hyperreaktivität. Weiterhin sollten die Auswirkungen der Symptome auf die Arbeitsfähigkeit, Schulabwesenheiten und Lebensqualität vom Arzt erfragt werden (2).

Vor dem diagnostischen Test sollte eine klinische Untersuchung des Patienten erfolgen (2, 31). Hierbei sollte der Arzt auf Atopiezeichen wie juckende, trockene Haut oder eine Ausdünnung der seitlichen Augenbrauen achten. Mittels Nasenendoskop sollte die Nasenhöhle des Patienten untersucht werden. Das typische endoskopische Bild einer AR umfasst eine Schwellung der unteren und teilweise der mittleren Nasenmuschel, eine schleimig-wässrige Sekretion und eine ödematöse, bläulich livide verfärbte Schleimhaut. Diese Schleimhautveränderungen sind jedoch keine eindeutigen Kennzeichen für das Vorliegen einer AR (2, 5).

Als diagnostische Tests werden insbesondere Hauttests wie der Prick-Test oder ein Intrakutantest mit kommerziell erhältlichen, standardisierten Allergenextrakten eingesetzt (2, 5, 31). Der diagnostische Standard bei der AR ist der Pricktest. Der Intrakutantest wird zur weiteren Abklärung bei negativem oder fraglich positivem Pricktest, aber anamnestisch deutlichen Hinweisen auf eine Sensibilisierung angewandt (2). Labortests zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum sind zur Diagnose indiziert, sofern Hauttests beim Patienten nicht möglich sind (z. B. wegen einer Hauterkrankung im Testareal oder der Anwendung von interferierenden Pharmaka). Des Weiteren können für spezifische Untersuchungen Funktionstests an Zellen des Immunsystems herangezogen werden (32).

Behandlungsansätze

Das Therapieziel bei der Behandlung der AR ist die Beseitigung der Symptome, die Aufhebung der Entzündungsreaktion, die Gesundung der Schleimhäute und der Funktionen der Nase und damit einhergehend die Normalisierung der Lebensqualität des Patienten (5, 33).

Allergenkarenz

Der primäre Ansatz zur Therapie der AR besteht in der Identifizierung und Meidung des Allergens (Allergenkarenz) (2, 5). Die individuellen Karenzmöglichkeiten unterscheiden sich erheblich je nach Art und Anzahl der vorhandenen Sensibilisierungen (2). Voraussetzung für eine effektive Allergenkarenz ist die genaue Kenntnis des Sensibilisierungsspektrums und Kenntnis über die Eigenschaften und das Vorkommen der Allergene. Maßnahmen zur Allergenkarenz können z. B. Diäten, Meidung bestimmter Orte oder Urlaubsländer oder die Minimierung der Allergenkonzentration in der Luft durch die Verwendung von Luftfiltergeräten oder durch den Aufenthalt in geschlossenen Räumen bei geschlossenen Fenstern sein (12). Die Vermeidung von Allergenen ist allerdings mit starken Einschränkungen im Alltag verbunden und ist z. B. bei Pollen- oder Milbenallergien kaum erreichbar (29, 33). Wenn eine vollständige Vermeidung von Symptomen der AR nicht möglich ist, ist der Standardansatz der Einsatz von pharmakologischen Wirkstoffen (2, 29).

Spezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist neben der Allergenkarenz die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen und sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden (5). Die Immuntherapie für Allergene ist in subkutaner oder sublingualer Form erhältlich und besteht darin, die Verabreichung der relevanten Allergene eines Patienten schrittweise zu erhöhen, bis eine wirksame Dosis erreicht ist, die eine immunologische Toleranz gegenüber dem Allergen induziert (23). Bereits in der ersten Saison zeigt sich häufig eine Reduktion der Rhinitissymptome und der Medikationsbedarf ist bereits deutlich vermindert (34). Des Weiteren konnte ein anhaltender präventiver Effekt der SIT gezeigt werden (35-38). Die SIT sollte daher über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, z. B. drei Jahre, wobei parallel pharmakologische Wirkstoffe zur Behandlung verbleibender Symptome verwendet werden sollten. Die Therapietreue des Patienten über den langen Therapiezeitraum stellt ein wesentliches Kriterium für die Wirksamkeit der SIT dar (39, 40).

Pharmakotherapie

Zur Behandlung einer AR stehen mehrere pharmakologische Wirkstoffe zur Verfügung. Die Pharmakotherapie zielt auf die Verhinderung oder Verringerung der allergischen Symptome ab, sowohl hinsichtlich der Schwere als auch der Dauer (41). Die gebräuchlichsten Medikamente sind orale und intranasale Antihistaminika sowie Kortikosteroid-Nasensprays und -Augentropfen (41, 42). Des Weiteren werden Dekongestiva (abschwellende Mittel), Mastzellstabilisatoren, Leukotrienrezeptorantagonisten und Cromone eingesetzt (43, 44).

Dekongestiva

Zur Schleimhautabschwellung können Dekongestiva eingesetzt werden, die als Sympathomimetika über adrenerge Rezeptoren direkt an den Nasenschleimhautgefäßen wirken. Sie reduzieren die nasale Obstruktion, haben jedoch auf andere Symptome der AR keinen Einfluss und sind aufgrund von Rebound-Effekten nur zur Kurzzeittherapie indiziert (2).

Leukotrienrezeptorantagonisten

Leukotriene sind wichtige Mediatoren der allergischen Entzündungsvorgänge und wirken gefäßerweiternd auf die Blutgefäße in der Nase, was zu den typischen Symptomen der nasalen Obstruktion und zur Bildung von Nasensekret führt. Antagonisten des Leukotrienrezeptors können allein oder in Kombination mit einem Antihistaminikum bei der Therapie der AR angewendet werden (2). Die Monotherapie mit einem oralen Leukotrienrezeptorantagonisten ist der Behandlung mit einem nasalen Glukokortikoid allerdings unterlegen (1, 2).

Cromone

Die Cromone Cromoglicinsäure und Nedocromil werden nach oraler Gabe praktisch nicht resorbiert und stehen daher nur als lokale Therapeutika zur Behandlung der AR zur Verfügung. In klinischen Studien haben sich Cromone als weniger wirksam als orale oder topische Antihistaminika sowie topische Glukokortikoide erwiesen. Für Erwachsene werden Cromone nur bei besonderer Indikation, z. B. in der Schwangerschaft, empfohlen (1, 2).

Orale oder topische Antihistaminika

Orale oder topische (intranasale) Antihistaminika (H₁-Rezeptor-Antagonisten) werden verschrieben, um Nasenjucken, Niesen und Rhinorrhoe zu behandeln, die durch die Freisetzung von Histamin und Entzündungsmediatoren infolge der allergischen Reaktion verursacht werden (1, 2, 44). Insbesondere intranasale Antihistaminika haben das Potenzial, eine schnelle, Symptomlinderung zu verschaffen, bieten aber keinen wesentlichen Nutzen in der Spätphase der Reaktion, da sie kaum Einfluss auf die nasale Obstruktion haben (2, 44).

Allgemein haben Antihistaminika einen günstigen Effekt auf nasale und nicht-nasale Symptome, wobei die Langzeiteinnahme zu besseren Effekten führt als der bedarfsorientierte Einsatz. Die Antihistaminika ab der zweiten Generation haben im Gegensatz zur ersten Generation eine deutlich bessere Rezeptorspezifität und sind zudem besser verträglich, da im Allgemeinen keine Sedierung auftritt (1, 2).

Systemische oder topische Glukokortikoide

Topische (intranasale) Glukokortikoide sind am wirksamsten bei der Kontrolle aller AR-Symptome, da sie sowohl bei allergischen Reaktionen in der Spätphase als auch bei Reaktionen in der Sofortphase wirksam sind, und sollten daher kontinuierlich angewendet werden (20, 44). Dabei können durch die regelmäßige Anwendung eines topischen Glukokortikoids die nasalen Symptome stärker als durch die Einnahme oraler Antihistaminika reduziert werden (2).

Intranasale Glukokortikoide zeigen stark entzündungshemmende Eigenschaften und haben direkte Auswirkungen auf die pathophysiologischen Mechanismen der nasalen Entzündung bei AR (12). Die Wirkstoffe dieser Substanzklasse verfügen nachweislich über ein breites Wirkspektrum auf verschiedenen an Entzündungen beteiligte Zelltypen (z. B. Mastzellen, Eosinophile, Neutrophile, Makrophagen und Lymphozyten) und Mediatoren (z. B. Histamin, Eicosanoide, Leukotriene und Zytokine) (12, 20).

Bei der Anwendung von topischen Glukokortikoiden ist zu beachten, dass der Wirkungseintritt protrahierend ist, mit einem Wirkungsbeginn nach wenigen Stunden und einem Wirkungsmaximum nach wenigen Wochen. Bei Symptomkontrolle kann die Dosis nach drei Monaten reduziert werden. Auch eine Langzeitbehandlung über ein Jahr gilt für moderne Präparate mit geringer systemischer Bioverfügbarkeit wie Fluticason oder Mometason als unbedenklich (1, 2).

Prinzipiell können auch systemische (orale) Glukokortikoide bei ansonsten therapierefraktärer AR sowie als Anstoßtherapie bei schwerer AR und nasaler Obstruktion erwogen werden. Allerdings ist die Studienlage für den Einsatz systemischer Glukokortikoide bei AR gering und die Anwendung sollte nur unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen, insbesondere bei längerem Gebrauch, erfolgen (2).

Kombination aus intranasalem Glukokortikoid und intranasalem Antihistaminikum

Mehrere klinische Studien haben bereits gezeigt, dass eine Kombination aus einem intranasalen Antihistaminikum und einem intranasalen Glukokortikoid im Hinblick auf einen schnellen Wirkungseintritt, eine lokale Verabreichung und einen additiven Effekt auf die Wirksamkeit vorteilhaft ist, was zu einer verbesserten Wirksamkeit im Vergleich zur Monotherapie führt (9, 12).

Bisher ist in Deutschland alleinig die Fixkombination aus dem Antihistaminikum Azelastin und dem Glukokortikoid Fluticason verfügbar. Dieses Kombinationspräparat kann zur Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen AR, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird, eingesetzt werden (45).

Mit Olopatadin/Mometason (Ryaltris[®]) wurde im November 2021 eine zweite innovative Fixkombination aus einem intranasalen Antihistaminikum und einem intranasalen Glukokortikoid zugelassen. Dabei wird Olopatadin in Deutschland erstmals für das Anwendungsgebiet der AR bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen eingesetzt (46).

Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olopatadin/Mometason konnte in mehreren Studien zur Akut- und Langzeitbehandlung bei Patienten mit saisonaler oder perennialer AR belegt werden (47-49).

Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR (46). Eine ausführliche Beschreibung und Herleitung der Zielpopulation erfolgen in Abschnitt 3.2.4.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die AR ist die am weitesten verbreitete allergische Erkrankung in Deutschland (50). Die Symptome der AR können für die Betroffenen eine starke Belastung im Alltag bedeuten und mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden sein (1, 22).

Patienten mit einer AR leiden neben den primären Symptomen wie Niesen, Juckreiz, klarer Rhinorrhoe und nasaler Obstruktion häufig unter sekundären Symptomen wie Schlafstörungen, Müdigkeit, Niedergeschlagenheit, was zu einer verminderten Produktivität bei der Arbeit oder in der Schule führen kann (1, 51, 52). Insbesondere bei der saisonalen AR weisen die Betroffenen Berichten zufolge an der Hälfte aller Tage während der Hauptallergiesaison Symptome auf (53).

Die laufende oder verstopfte Nase stört den nächtlichen Schlaf und die nächtliche Atmung von AR-Patienten, was die Qualität und die Quantität des Schlafs negativ beeinflusst. Treten die Symptome häufig während der Nacht auf, kann der resultierende und dauerhaft nicht erholsame Schlaf zu bedeutender Müdigkeit am Tage und zu negativen Auswirkungen auf die Stimmung und die Emotionen führen (52). In einer Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigten Patienten mit AR eine höhere Wahrscheinlichkeit für Schlaflosigkeit, nächtliche Inkontinenz, unruhigen Schlaf, obstruktive Schlafapnoe und Schnarchen (54). Eine AR war zudem mit einem höheren Risiko für Müdigkeit während des Tages, morgendliche Kopfschmerzen und dem Gebrauch von Schlafmitteln assoziiert (54).

In den Erhebungen der *Allergies in America 2006* (einer telefonischen Befragung von über 2.500 AR-Patienten in den USA) berichteten 80 % der befragten Erwachsenen mit nasaler Allergie, dass sie sich während der Allergiesaison müde fühlen. Ein hoher Anteil der Befragten fühlte sich zudem miserabel (65 %), gereizt (64 %) und deprimiert bzw. traurig (36 %) (52). Neben dieser hohen emotionalen Belastung zeigte sich unter den Befragten eine Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität durch die Allergiesymptome um etwa 20 % (52). Dabei ist davon auszugehen, dass sich diese US-amerikanischen Ergebnisse gut auf die Belastungen und Beeinträchtigungen deutscher AR-Patienten übertragen lassen.

Patienten mit AR leiden zudem unter Einschränkungen in ihren Freizeitaktivitäten und der Zeit, die sie mit ihrer Familie verbringen (52). Insbesondere die Koordination der Anforderung von Beruf, Familie und Alltagsaktivitäten verlangen Menschen in der heutigen Gesellschaft ein hohes Maß an *Multi-Tasking* Fähigkeiten ab. AR-Symptome machen es dem Patienten schwer, diese täglichen Anforderungen zu bewältigen. So stimmten fast 71 % der befragten Erwachsenen mit AR in der *Allergies in America 2006* Erhebung bei der Aussage zu, dass nasale Allergien regelmäßig ihren Lebensstil einschränken. Eine Vermeidung von Aktivitäten durch die nasale Allergie gaben 35 % der Befragten an (52).

Trotz des beschriebenen Leidensdrucks wird davon ausgegangen, dass Patienten mit AR in der Europäischen Union nicht ausreichend behandelt werden (55). Eine frühzeitige medikamentöse Therapie der AR ist unerlässlich, da viele unbehandelte Allergien, die sich in der Kindheit oder Jugend manifestieren, später zu weiteren Sensibilisierungen führen können (56). Nicht adäquat behandelte Patienten mit AR haben zudem ein höheres Risiko, ein allergisches Asthma zu entwickeln (35, 41, 57). Während weniger als 2 % der Bevölkerung ohne AR unter einem allergischen Asthma leiden (42), sind es unter den AR-Patienten je nach Studie 10 - 45 % (42, 58, 59). Umgekehrt zeigen bis zu 85 % aller Asthmatiker Symptome einer AR (2, 60, 61). Dies ist insbesondere von Bedeutung, da eine unkontrollierte mäßig bis stark ausgeprägte Symptomatik der AR die Kontrolle der Asthma-Erkrankung beeinträchtigt (62). Auch andere Komorbiditäten der AR wie z. B. Sinusitis können sich durch eine unbehandelte oder unzureichend kontrollierte AR verschlimmern (12, 61).

Zur Behandlung der AR werden gemäß den Empfehlungen der DGAI in der Leitlinie zur allergischen Rhinokonjunktivitis aktuell vorwiegend orale und intranasale Antihistaminika, Kortikosteroid-Nasensprays und -Augentropfen eingesetzt (2). Des Weiteren werden Dekongestiva (abschwellende Mittel), Leukotrienrezeptorantagonisten und Cromone empfohlen (2).

Die pharmakologischen Profile der verfügbaren AR-Therapien zeigen jedoch, dass eine Reihe von „pathophysiologischen Lücken“ bei der Anwendung einzelner Arzneimittel der jeweiligen Wirkstoffklassen verbleiben (63). So hemmen die Leukotrienrezeptorantagonisten zwar den Leukotrienrezeptor, haben jedoch keinen Einfluss auf die Histamin-induzierten Reaktionen (64). Und obwohl Antihistaminika wie Azelastin über einen breiteren Wirkmechanismus verfügen, sind sie in physiologischen Konzentrationen vorwiegend am H₁-Rezeptor aktiv (65, 66). Die intranasalen Glukokortikoide hemmen hingegen weder die Mastzelldegranulation, noch unterbrechen sie direkt die Wechselwirkungen zwischen Leukotrien- und Histaminrezeptoren (67). Folglich ist keine einzelne Wirkstoffklasse in der Lage, eine schnelle und vollständige Linderung aller mit AR verbundenen Symptome zu bewirken (63, 68, 69).

Auch die Ergebnisse einer in Deutschland durchgeführten, multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie mit 1.781 AR-Patienten zeigten, dass Patienten, die häufig verschriebene AR-Medikamente (einschließlich oraler und intranasaler Antihistaminika, intranasaler Glukokortikoide und Mehrfachtherapien) erhielten, ihre Symptomlinderung durch die Behandlung als suboptimal einschätzten (70). Eine mangelnde Kontrolle der Erkrankung durch die Therapien zeigte sich auch anhand der Zahl der Arztbesuche. So lag die Zahl der Arztbesuche, die im Zusammenhang mit ihrer AR standen, bei durchschnittlich 2,6 Arztbesuchen im Jahr (70).

Der mangelnde Therapieerfolg der Einzelpräparate geht, Daten aus den USA und Singapur zufolge, häufig mit einer geringen Therapiezufriedenheit und einer schlechten Therapietreue mit der Behandlung einher (51, 71). Schätzungsweise 25 - 47 % der AR-Patienten nehmen daher zwei oder mehr Arzneimittel in Anspruch, wenn sie versuchen, die Symptome ihrer AR zu kontrollieren (51, 52). Eine bedeutende Limitation bei der Therapie der AR ist der verzögerte Wirkeintritt von Glukokortikoiden bei nasaler Anwendung (14). So tritt die klinisch relevante Wirkung des Glukokortikoids Mometason nach ungefähr zwölf Stunden auf, es kann aber auch sein, dass der volle therapeutische Nutzen erst nach 48 Stunden erreicht wird (72).

Durch die Kombination von mehreren Wirkstoffen aus verschiedenen Medikamentenklassen mit unterschiedlichen, aber komplementären Wirkmechanismen können die zuvor genannten „pathophysiologischen Lücken“ geschlossen werden. Insbesondere die Kombination aus einem intranasalen Antihistaminikum und einem intranasalen Glukokortikoid bietet eine breite pathophysiologische Abdeckung und ermöglicht es sowohl die Symptome der Sofort- als auch der Spätreaktion zu kontrollieren (63). Mehrere klinische Studien haben bereits gezeigt, dass eine Kombination aus einem intranasalen Antihistaminikum und einem intranasalen Glukokortikoid im Hinblick auf einen schnellen Wirkungseintritt, eine lokale Verabreichung und eine additive Wirkung auf die Wirksamkeit vorteilhaft ist, was zu einer deutlichen Verbesserung der AR-Symptomatik im Vergleich zur Monotherapie führt (9, 12). Ergänzend zur deutschen DGAI-Leitlinie (2), die zuletzt 2003 aktualisiert wurde, hat die ARIA-Initiative die Kombination aus einem intranasalen Antihistaminikum und einem intranasalem Glukokortikoid bereits in ihre internationale Leitlinie (Revision 2016) zur Behandlung der AR aufgenommen (22). Auch amerikanische Leitlinien empfehlen die Kombination aus einem intranasalen Antihistaminikum und einem intranasalen Glukokortikoid bei unzureichender Symptomkontrolle durch eine Monotherapie (73). Dabei kann von einer Übertragbarkeit der Empfehlungen auf die deutsche Bevölkerung ausgegangen werden.

Dymista® (eine Kombination aus Azelastin und Fluticason) ist derzeit das einzige Fixkombinationspräparat aus einem intranasalen Antihistaminikum und einem intranasalen Glukokortikoid, das in Deutschland für die Behandlung von Symptomen der AR zur Verfügung steht. In mehreren randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Wirkstoffkombination sicher ist und außerdem bei mehr Patienten eine Linderung der Symptomatik hervorruft als die intranasale Therapie mit den Einzelsubstanzen (1).

Zudem ist die Wirksamkeit und Sicherheit freier Kombinationen verschiedener Einzelpräparate nicht belegt. Dymista® ist die einzige Fixkombination aus Azelastin und Fluticason mit evidenzbasierter Wirksamkeit und Sicherheit (74, 75). Allerdings sind nicht alle Patienten gleich und der Therapieerfolg kann erheblich variieren, je nachdem was die Krankheit bei jedem Einzelnen auslöst (63). Dies führt dazu, dass einige Patienten durch ihre aktuelle Behandlung weiterhin keine zufriedenstellende Linderung ihrer Symptome erfahren (33, 76). Eine Weiterentwicklung der heutigen pharmakologischen Therapieansätze und Erweiterung des Therapiespektrums für diese Patienten ist daher erforderlich, um eine adäquate Therapie für diese Patienten zu gewährleisten. Olopatadin/Mometason ist eine solche Weiterentwicklung.

Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) lindert die Symptome der AR durch eine einfache Applikationsform und führt somit zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Erhöhung der Lebensqualität der Patienten (47). 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.

Olopatadin ist ein hochwirksames intranasales H₁-Antihistaminikum der zweiten Generation. Der einzigartige Wirkmechanismus von Olopatadin umfasst eine starke antihistaminerge Wirkung sowie antiinflammatorische und mastzellenstabilisierende Eigenschaften (10, 77). Die Wirkung von Olopatadin tritt innerhalb von 15 Minuten ein (47, 48). In Deutschland ist Olopatadin als Einzelwirkstoff bisher lediglich in Form von Augentropfen zur Behandlung okulärer Anzeichen und Symptome der saisonalen allergischen Konjunktivitis zugelassen (77).

Das intranasale Glukokortikoid Mometason zeichnet sich aufgrund seiner stark lipophilen Natur und seiner hohen Affinität für den Glukokortikoidrezeptor sowie durch eine minimale systemische Absorption und lange nasale Kontaktzeit aus (78). Mometason ist in Deutschland zugelassen zur symptomatischen Behandlung einer saisonalen allergischen oder perennalen Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahren sowie zur Behandlung einer *Polyposis nasi* (Nasenpolypen) bei Patienten ab 18 Jahren (79).

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.

Die überlegene Wirksamkeit der Fixkombination Olopatadin/Mometason gegenüber einer Monotherapie mit einem der einzelnen Wirkstoffen konnte für die Akutbehandlung von AR-Symptomen (Rhinorrhoe, nasale Kongestion, Nasenjucken und Niesen) bereits in zwei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen werden (47, 48). Beide Studien belegen das gute Sicherheitsprofil von Olopatadin/Mometason (47, 48). Darüber hinaus zeigte Olopatadin/Mometason auch bei der Langzeitbehandlung von perennialen (persistierenden) AR-Symptomen 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 (Beschreibung der Studienergebnisse siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) (49).

Insgesamt belegen die Studien zur Akut- und Langzeitbehandlung mit Olopatadin/Mometason bei Patienten mit saisonaler oder perennialer AR eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olopatadin/Mometason (47-49). Mit der Etablierung der Kombinationstherapie aus Olopatadin und Mometason im deutschen Versorgungskontext ist 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die AR zählt zu den häufigsten Allergien in Europa (4). Gemäß Literaturangaben ist fast jeder vierte Erwachsene in Deutschland und Europa betroffen, wobei die Schwere der Symptome deutlich variiert (5).

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 (46). Bei diesen Patienten ist aufgrund der Schwere der Symptome von einer ärztlichen Verschreibung auszugehen.

Dementgegen wird ein Großteil der Patienten mit leichter AR-Symptomatik auf einen Arztbesuch verzichten und eine Selbstmedikation mit oralen und intranasalen Antihistaminika bzw. Kortikosteroid-Nasensprays in Form von apothekenpflichtigen, nicht verschreibungspflichtigen *Over the Counter* (OTC)-Präparaten vornehmen. Die Verordnungsfähigkeit dieser OTC-Präparate zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist gemäß dem gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V bei leichter AR-Symptomatik nicht gegeben und ausschließlich der Behandlung einer persistierenden AR mit schwerwiegender Symptomatik vorbehalten (eine detaillierte Beschreibung der zugelassenen Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss erfolgt unter Abschnitt 3.3.6).

Da die Symptomatik des Patienten für die Verschreibung von Olopatadin/Mometason ausschlaggebend ist, führen Prävalenzen aus der Literatur nicht zu einer sinnvollen Abschätzung der Größe der zu Lasten der GKV behandelten Population. Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von AR-Patienten im Anwendungsgebiet wurde daher eine retrospektive Krankenkassendatenanalyse von Abrechnungsdaten der GKV der Jahre 2015 bis 2020 durchgeführt.

Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Es gilt als belegt, dass erkrankungsbezogene Daten des InGef auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland übertragbar sind und somit zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz einer Erkrankung herangezogen werden können (80).

Datenbasis

Die InGef-Datenbank enthält anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. acht Millionen GKV-Versicherten aus ca. 60 deutschen gesetzlichen Krankenkassen (von insgesamt 105 gesetzlich Krankenkassen in Deutschland im Jahr 2020 (81)). Neben soziodemographischen Angaben sind auch Informationen zu Arzneimittelverschreibungen sowie ambulanten und stationären Behandlungen über einen Zeitraum von sechs aufeinanderfolgenden Kalenderjahren erfasst, die longitudinal miteinander verknüpft sind (80).

Auf Basis einer in der InGef-Datenbank integrierten Forschungsdatenbank können Versorgungsforschungsprojekte durchgeführt werden. Für die durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse wurde diese Forschungsdatenbank mit einem Studienpool aus insgesamt ca. vier Millionen Versicherten herangezogen, der die Gesamtbevölkerung in Deutschland in Bezug auf die Faktoren Alter und Geschlecht widerspiegelt (80). Diese Adjustierung der Datenbank erfolgte gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS).

Die ca. vier Millionen Versicherte der Datenbank repräsentieren etwa einen Anteil von 5,5 % der GKV-Versicherten in Deutschland und 4,8 % der Gesamtbevölkerung in Deutschland (82, 83). Die Analyse der anonymisierten Daten in der Forschungsdatenbank wurde vom InGef durchgeführt und ausgewertet.

Für die GKV-Routinedatenanalyse wurden Abrechnungsdaten des Zeitraums vom 01.01.2015 bis 31.12.2020 verwendet. Somit konnte im Rahmen dieser Analyse die Anzahl an AR-Patienten für die Jahre 2018 bis 2020 erhoben und nach Alter und Geschlecht stratifiziert werden. Anschließend erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung.

Prävalenz der AR in Deutschland

Definition

Für die Prävalenz wird die Anzahl der AR-Patienten im jeweiligen Jahr betrachtet. Die Identifizierung der AR-Patienten erfolgt mit Hilfe der Kodierung der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification, ICD-10-GM)*. Somit umfasst die Prävalenz Patienten mit dem ICD-10-GM J30 - Vasomotorische und allergische Rhinopathie. Der übergeordnete ICD-10-GM Code J30.- schließt den reflektorischen Fließschnupfen ein. Die allergische Rhinopathie mit Asthma (J45.0) und Rhinitis o. n. A. (J31.0) sind ausgenommen.

Folgende ICD-10-GM Codes gehören der J30.- an:

- J30.0 *Rhinopathia vasomotorica*
- J30.1 Allergische Rhinopathie durch Pollen
- J30.2 Sonstige saisonale allergische Rhinopathie
- J30.3 Sonstige allergische Rhinopathie
- J30.4 Allergische Rhinopathie, nicht näher bezeichnet

Der Diagnosecode J30.- wurde für die GKV-Routinedatenanalyse im Ganzen betrachtet. Somit wurden Patienten mit dem Diagnosecode *Rhinopathia vasomotorica* (J30.0) nicht aus der Analyse ausgeschlossen, obwohl dieser Code die nicht allergischen und nicht infektiösen Rhinitiden beinhaltet. Eine Aufstellung nach den untergeordneten Codes J30.0 bis J30.4 in der Analyse zeigte jedoch, dass es sich bei der Patientengruppe mit Diagnosecode J30.0 um einen kleinen Anteil (Anteil von 3,0 %) der J30-Diagnosen insgesamt handelt (84). Es ist zudem nicht auszuschließen, dass Patienten mit einer J30.0-Diagnose nicht zusätzlich auch weitere J30-Diagnosen erhalten haben. Dennoch ist durch den Einschluss der J30.0 von einer leichten Überschätzung der Prävalenz insgesamt auszugehen.

Die Herleitung der Ein-Jahres-Prävalenz erfolgte für alle Kalenderjahre (2018 bis 2020) analog. Im Folgenden wird die Herleitung für das Jahr 2020 beschrieben.

Für die anonymisierten Datensätze von Versicherten, die in die Analyse der Prävalenz für das Jahr 2020 eingeschlossen wurden, galten die folgenden Einschlusskriterien:

- Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2020 durchgehend beobachtbar waren. Auch eingeschlossen waren Patienten, die in diesem Zeitraum entweder geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind. Ausgeschlossen waren Patienten, die zwischen dem Jahr 2017 und dem Jahr 2019 verstorben sind.
- Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) für die AR (ICD-10-GM J30.-) erhielten.

In Abbildung 3-2 ist die Herleitung der Prävalenz graphisch dargestellt.

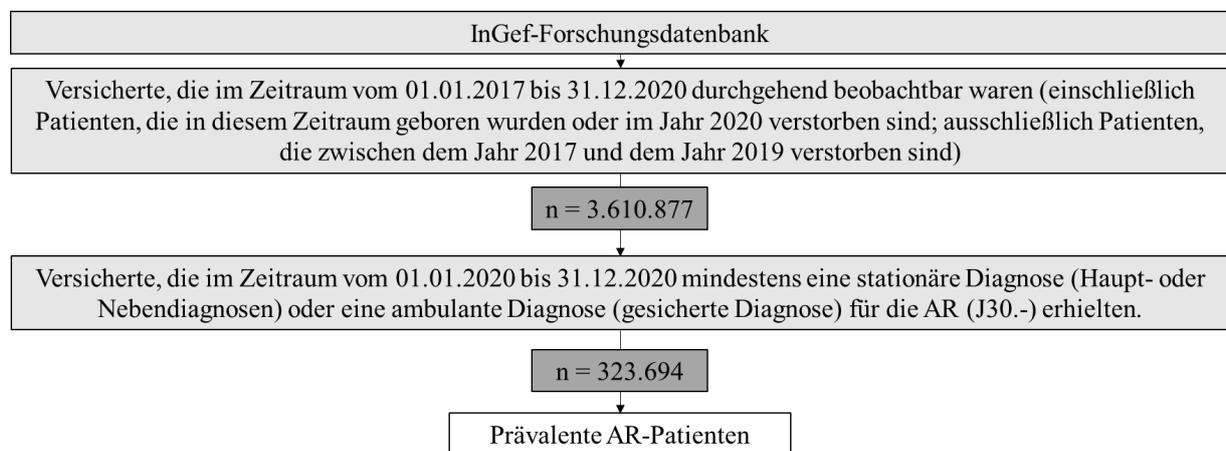


Abbildung 3-2: Herleitung der 1-Jahres-Prävalenz der AR in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2020

Quelle: Eigene Abbildung basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse (84).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Prävalenz für das Jahr 2020 wurde im nächsten Schritt auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Da die Studienpopulation der Forschungsdatenbank bereits auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtbevölkerung in Deutschland adjustiert war, musste keine weitere Adjustierung vorgenommen werden (80).

Hochrechnung

Die Hochrechnung der Anzahl an AR-Patienten aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 erfolgte mit Microsoft Excel für Office 365 und basiert auf nicht gerundeten Zahlen. Die Rechenschritte der Hochrechnung werden im Folgenden dargelegt. Für die Darstellung der Ergebnisse in den Tabellen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Herleitung der Prävalenz zugrunde lag, umfasste 3.610.877 Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2020 durchgehend beobachtbar waren. Auch eingeschlossen waren Patienten, die in diesem Zeitraum entweder geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind. Ausgeschlossen waren Patienten, die zwischen dem Jahr 2017 und dem Jahr 2019 verstorben sind. In dieser Stichprobe wurden über den ICD-10-GM Code J30.- 323.694 Patienten mit AR identifiziert.

Laut Statistischem Bundesamt lebten zum Ende des Jahres 2020 insgesamt 83.155.031 Einwohner in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2020) (83). Die Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit AR auf die deutsche (dt.) Gesamtbevölkerung erfolgte mit Hilfe der folgenden Formel:

$$\frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten im Jahr 2020}}{\text{Anzahl der Versicherten in der Stichprobe (2017 bis 2020)}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2020}$$

$$= \frac{323.694}{3.610.877} * 83.155.031 = \mathbf{7.454.362}$$

Die zugehörige Ein-Jahres-Prävalenz in der dt. Gesamtbevölkerung wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an prävalenten AR – Patienten im Jahr 2020}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2020}} * 100.000$$

$$= \frac{7.454.362}{83.155.031} * 100.000 = \mathbf{8.964}$$

Über die Herleitung der Prävalenz auf Grundlage von Versorgungsdaten werden durch klar definierte, transparente Aufgreifkriterien unter Verwendung einer repräsentativen Datenbank belastbare Ergebnisse erzielt. Trotzdem können sich durch die retrospektive Datenanalyse, möglicherweise unvollständig kodierte Daten oder die begrenzten Informationen über die Patienten in der Datenbank auch Unsicherheiten ergeben. Um diesen Unsicherheiten entgegenzuwirken, wurde mithilfe des Clopper-Pearson-Intervalls ein 95 %-Konfidenzintervall (KI) ermittelt:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1\right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k\right)$$

mit n = Analytestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank, k = Fallzahl und $\alpha = 0,05$.

Die ermittelte Spanne wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet (84).

In Tabelle 3-3 sind die Ergebnisse der Hochrechnung dargestellt.

Tabelle 3-3: Hochrechnung der Ein-Jahres-Prävalenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020

Population	Anzahl an AR-Patienten (N) [95 %-KI]	Anzahl an AR-Patienten (Fälle pro 100.000 Einwohner) [95 %-KI]
AR-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung ^a	7.454.362 [7.429.876 – 7.478.903]	8.964 [8.935 – 8.994]
<p>a: Die Hochrechnung basiert auf 3.610.877 Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2020 durchgehend beobachtbar waren (einschließlich Individuen, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind; ausschließlich Individuen, die zwischen dem Jahr 2017 und dem Jahr 2019 verstorben sind), und 83.155.031 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2020.</p> <p>Für die Darstellung der Ergebnisse in den Tabellen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (84) und DESTATIS, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht, 2018-2020 (83)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Es ergibt sich somit eine Spanne für die Anzahl an AR-Patienten in Deutschland im Jahr 2020 von 7.429.876 bis 7.478.903 AR-Patienten und eine Ein-Jahres-Prävalenz von 8.935 bis 8.994 Fällen pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-3).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse wurde der altersabhängige Anteil an AR-Patienten ermittelt und eine Stratifizierung nach Geschlecht vorgenommen. Die Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Patientenzahlen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde wie oben beschrieben vorgenommen (84). In Tabelle 3-4 sind die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Hochrechnung dargestellt.

Tabelle 3-4: Ein-Jahres-Prävalenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020

Alters- und Geschlechtsverteilung	Anzahl an AR-Patienten (n) [95 %-KI]	Anzahl an AR-Patienten (%)
Alter		
0 - 17 Jahre	978.158 [968.932 – 987.450]	13,12
18 - 29 Jahre	958.561 [949.426 – 967.760]	12,86
30 - 39 Jahre	1.017.216 [1.007.809 – 1.026.688]	13,65
40 - 49 Jahre	1.108.687 [1.098.871 – 1.118.568]	14,87
50 - 59 Jahre	1.424.024 [1.412.917 – 1.435.195]	19,10
60 - 69 Jahre	985.113 [975.854 – 994.437]	13,22
70 - 79 Jahre	638.388 [630.923 – 645.919]	8,56
≥ 80 Jahre	344.215 [338.730 – 349.767]	4,62
Geschlecht		
Männlich	3.511.606 [3.494.376 – 3.528.897]	47,11
Weiblich	3.942.756 [3.924.547 – 3.961.026]	52,89
Für die Darstellung der Patientenzahl in den Tabellen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (84) und DESTATIS, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht, 2018-2020 (83) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Altersverteilung der Anzahl an AR-Patienten für das Jahr 2020 zeigt, dass auch schon Kinder und Jugendliche von der Erkrankung betroffen sind. Im Erwachsenenalter zeigt sich bis zum Alter von 70 Jahren eine ähnliche Verteilung über die untersuchten Altersgruppen. Ab einem Alter von 70 Jahren nehmen die Patientenzahlen ab (Tabelle 3-4).

Die Stratifizierung der AR-Patienten nach Geschlecht zeigt einen ähnlichen Anteil beider Geschlechter im Jahr 2020 (Tabelle 3-4).

Inzidenz der AR in Deutschland

Definition

Für die Inzidenz wird die Anzahl der Patienten mit neu diagnostizierter AR im jeweiligen Jahr betrachtet. Die Identifizierung der AR-Patienten erfolgt über den ICD-10-GM J30.-. Die Herleitung der Ein-Jahres-Inzidenz erfolgte für alle Kalenderjahre (2018 bis 2020) analog. Im Folgenden wird die Herleitung für das Jahr 2020 beschrieben.

Für die anonymisierten Datensätze von Versicherten, die in die Analyse der Inzidenz für das Jahr 2020 eingeschlossen wurden, galten die folgenden Einschlusskriterien:

- Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2020 durchgehend beobachtbar waren. Auch eingeschlossen waren Patienten, die in diesem Zeitraum entweder geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind. Ausgeschlossen waren Patienten, die zwischen dem Jahr 2017 und dem Jahr 2019 verstorben sind.
- Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) für die AR (ICD-10-GM J30.-) und im vom Zeitraum 01.01.2017 bis 31.12.2019 keine Diagnose für die AR (ICD-10-GM J30.-) erhielten.

In Abbildung 3-3 ist die Herleitung der Inzidenz graphisch dargestellt.

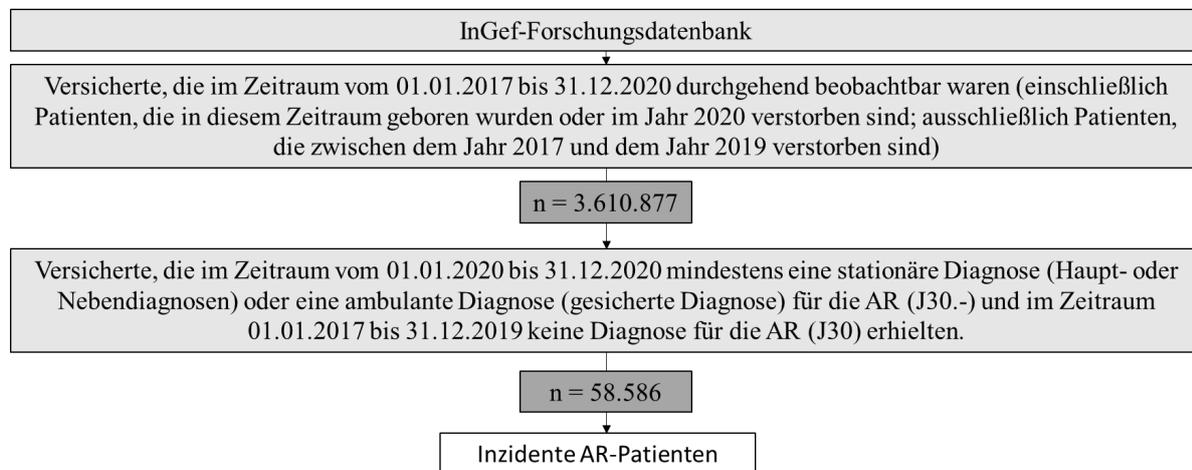


Abbildung 3-3: Herleitung der Ein-Jahres-Inzidenz der AR in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2020

Quelle: Eigene Abbildung basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse (84).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Hochrechnung

Die Inzidenz für das Jahr 2020 wurde analog zur Prävalenz auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet.

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Herleitung der Inzidenz zugrunde lag, umfasste 3.610.877 Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2020 durchgehend beobachtbar waren. Auch eingeschlossen waren Patienten, die in diesem Zeitraum entweder geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind. Ausgeschlossen waren Patienten, die zwischen dem Jahr 2017 und dem Jahr 2019 verstorben sind. In dieser Stichprobe wurden über den ICD-10-GM Code J30.- 58.586 Patienten mit neu diagnostizierter AR identifiziert.

Die Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter AR aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank auf die dt. Gesamtbevölkerung erfolgte analog zum Vorgehen bei der Ein-Jahres-Prävalenz und basiert auf der folgenden Berechnung:

$$\frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten im Jahr 2020}}{\text{Anzahl der Versicherten in der Stichprobe (2017 bis 2020)}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2020}$$
$$= \frac{58.586}{3.610.877} * 83.155.031 = \mathbf{1.349.179}$$

Die zugehörige Ein-Jahres-Inzidenz in der dt. Gesamtbevölkerung wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an inzidenten AR – Patienten im Jahr 2020}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2020}} * 100.000$$
$$= \frac{1.349.179}{83.155.031} * 100.000 = \mathbf{1.622}$$

Die Spanne wurde analog zur Ein-Jahres-Prävalenz mit dem 95 %-KI nach Clopper-Pearson angegeben und auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet (84).

In Tabelle 3-5 sind die Ergebnisse der Hochrechnung dargestellt.

Tabelle 3-5: Hochrechnung der Ein-Jahres-Inzidenz der AR für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020

Population	Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter AR (N) [95 %-KI]	Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter AR (Fälle pro 100.000 Einwohner) [95 %-KI]
Patienten mit neu diagnostizierter AR in der deutschen Gesamtbevölkerung ^a	1.349.179 [1.338.364 – 1.360.059]	1.622 [1.609 – 1.636]
<p>a: Die Hochrechnung basiert auf 3.610.877 Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2020 durchgehend beobachtbar waren (einschließlich Individuen, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind; ausschließlich Individuen, die zwischen dem Jahr 2017 und dem Jahr 2019 verstorben sind), und 83.155.031 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2020.</p> <p>Für die Darstellung der Patientenzahl in den Tabellen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (84) und DESTATIS, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht, 2018-2020 (83)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Es ergibt sich somit eine Spanne für die Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter AR in Deutschland von 1.338.364 bis 1.360.059 AR-Patienten und eine Ein-Jahres-Inzidenz von 1.609 bis 1.636 Fällen pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-5).

Bei der Betrachtung der Inzidenz der AR ist zu beachten, dass bei einer neu diagnostizierten AR keine Behandlung mit einer Kombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem intranasalen Antihistaminikum gemäß Fachinformation von Olopatadin/Mometason (Ryaltris[®]) angezeigt ist (46), da diese kombinierte Behandlung erst am Ende der Therapiekaskade steht.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Analog zur Prävalenz wurde für Inzidenz im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse der altersabhängige Anteil an AR-Patienten ermittelt und eine Stratifizierung nach Geschlecht vorgenommen. Die Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Patientenzahlen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurden wie oben beschrieben vorgenommen (84). Tabelle 3-6 zeigt die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Hochrechnung.

Tabelle 3-6: Ein-Jahres-Inzidenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020

Alters- und Geschlechtsverteilung	Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter AR (n) [95 %-KI]	Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter AR (%)
Alter		
0 - 17 Jahre	270.246 [265.386 – 275.172]	20,03
18 - 29 Jahre	205.834 [201.593 – 210.140]	15,26
30 - 39 Jahre	196.253 [192.113 – 200.460]	14,55
40 - 49 Jahre	178.844 [174.892 – 182.862]	13,26
50 - 59 Jahre	213.318 [209.001 – 217.701]	15,81
60 - 69 Jahre	143.149 [139.615 – 146.749]	10,61
70 - 79 Jahre	90.757 [87.947 – 93.634]	6,73
≥ 80 Jahre	50.779 [48.682 – 52.943]	3,76
Geschlecht		
Männlich	645.826 [638.318 – 653.400]	47,87
Weiblich	703.353 [695.520 – 711.252]	52,13
Für die Darstellung der Patientenzahl in den Tabellen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (84) und DESTATIS, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht, 2018-2020 (83) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Altersverteilung der Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter AR für das Jahr 2020 zeigt, dass schon bei ca. 20 % der Patienten die AR im Kindes- bzw. Jugendalter diagnostiziert wird. Im Erwachsenenalter zeigt sich bis zum Alter von 70 Jahren eine ähnliche Verteilung über die untersuchten Altersgruppen. Ab einem Alter von 70 Jahren nimmt die Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter AR ab (Tabelle 3-4).

Die Stratifizierung der Patienten mit neu diagnostizierter AR nach Geschlecht zeigt einen ähnlichen Anteil beider Geschlechter im Jahr 2020 (Tabelle 3-6).

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz der AR

Die Ein-Jahres-Prävalenz der AR ist in Tabelle 3-3 und die Ein-Jahres-Inzidenz der AR in Tabelle 3-5 dargestellt. Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurden für das Jahr 2020 eine Anzahl von 7.454.362 AR-Patienten (Prävalenz von 8.964 Fällen pro 100.000 Einwohner) und eine Anzahl von 1.349.179 Patienten mit neu diagnostizierter AR (Inzidenz von 1.622 Fällen pro 100.000 Einwohner) ermittelt.

Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der AR

Über die für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentativen Leistungsdaten der InGef-Forschungsdatenbank kann eine nahezu vollständige Erhebung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen in Deutschland erfolgen. Dennoch unterliegen den erhobenen Daten zur Prävalenz und Inzidenz gewisse Unsicherheiten.

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde die administrative Prävalenz und Inzidenz bewertet. Für die Ermittlung der Inzidenz wurde ein möglichst langer Zeitraum der Vorbeobachtung von 3 Jahren (01.01.2017 bis 31.12.2019) gewählt, in dem die Patienten keine Diagnose einer AR bekommen durften, um im Beobachtungsjahr 2020 als Patient mit neu diagnostizierter AR gewertet zu werden. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass Patienten mit prävalenter AR in den 3 Jahren der Vorbeobachtung nicht zum Arzt gegangen sind und daher in der Analyse fälschlicherweise als Patienten mit neu diagnostizierter AR und somit in die Inzidenz eingegangen sind. Eine Überschätzung der Inzidenz ist daher nicht auszuschließen.

Über die GKV-Routinedatenanalyse können nur AR-Patienten identifiziert werden, die zum Arzt gegangen sind und entsprechend eine Diagnose der AR erhalten haben. Dies führt zu einer Unsicherheit der Schätzung, dessen Ausmaß jedoch in Bezug auf das Anwendungsgebiet von Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) als nicht sehr hoch eingestuft wird (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.3.6). Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit milden Symptomen der AR zu einem relevanten Anteil eine Selbstmedikation mit nicht verschreibungspflichtigen oralen und intranasalen Antihistaminika bzw. Kortikosteroid-Nasensprays vornehmen und auf einen Arztbesuch verzichten. Die Vorordnungsfähigkeit solcher OTC-Präparate zu Lasten der GKV ist gemäß dem gesetzlichen Verordnungs Ausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V bei leichter AR-Symptomatik nicht gegeben und der Behandlung einer persistierenden AR mit schwerwiegender Symptomatik vorbehalten. Patienten im Anwendungsgebiet von Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) haben gemäß Zulassung mäßig bis stark ausgeprägte Nasensymptome.

Der Diagnosecode J30.- wurde für die GKV-Routinedatenanalyse im Ganzen betrachtet. Somit wurden Patienten mit dem Diagnosecode *Rhinopathia vasomotorica* (J30.0) nicht aus der Analyse ausgeschlossen, obwohl die *Rhinopathia vasomotorica* zu den nicht allergischen und nicht infektiösen Rhinitiden zählt. Die Aufstellung nach den untergeordneten Codes J30.0 bis J30.4 in der Analyse zeigte, dass es sich bei der Patientengruppe mit Diagnosecode J30.0 um einen kleinen Anteil (Anteil von 3 % bei der Prävalenz und 7,6 % bei der Inzidenz) der J30-Diagnosen insgesamt handelt (84). Es ist zudem nicht auszuschließen, dass Patienten mit einer J30.0-Diagnose nicht zusätzlich auch weitere J30-Diagnosen erhalten haben. Dennoch ist durch den Einschluss der J30.0 von einer leichten Überschätzung der Prävalenz auszugehen.

Die Prävalenz und Inzidenz wurde über die GKV-Routinedatenanalyse für das Jahr 2020 ermittelt. Um etwaige Veränderungen im Patientenverhalten in Bezug auf die Arztbesuche durch die im Jahr 2020 aufgetretene COVID-19-Pandemie zu adressieren, wurden zunächst die Prävalenz- und Inzidenzdaten aller erhobenen Jahre 2018, 2019 und 2020 miteinander verglichen. Die Annahme, dass die Anzahl an Patienten mit Diagnosecode J30.- im Jahr 2020 durch die COVID-19-Pandemie im Vergleich zu den beiden Vorjahren deutlich rückläufig war, konnte nicht bestätigt werden (84). Die Jahre 2018, 2019 und 2020 zeigten sehr ähnliche Ergebnisse, sodass die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung für das aktuellste Jahr 2020 vorgenommen wurde.

Den Unsicherheiten in den berechneten epidemiologischen Kennzahlen wird durch die Angabe eines 95 %-KI nach Clopper-Pearson Rechnung getragen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Trendberechnung zur Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz und Inzidenz der AR wurde wie oben beschrieben auch für die Jahre 2018 und 2019 ermittelt. Zur Abschätzung der voraussichtlichen Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in den Jahren 2021 bis 2027 wurde basierend auf den Daten der Jahre 2018 bis 2020 mittels linearer Regression die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Prävalenz bzw. Inzidenz bestimmt und für die nachfolgenden Jahre fortgeschrieben (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der AR in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Anzahl an AR-Patienten (N) (Prävalenz)	Anzahl an Patienten mit neudiagnostizierter AR (N) (Inzidenz)
Ergebnis der GKV-Routinedatenanalyse des InGef^a		
2018	7.362.487	1.345.396
2019	7.473.954	1.350.586
2020	7.454.362	1.349.179
Voraussichtliche Entwicklung^b		
2021	7.522.143	1.352.170
2022	7.568.081	1.354.062
2023	7.614.018	1.355.954
2024	7.659.956	1.357.845
2025	7.705.894	1.359.737
2026	7.751.832	1.361.628
2027	7.797.769	1.363.520
<p>a: Die Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2018 bis 2020 basieren auf der GKV-Routinedatenanalyse des InGef. Die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland erfolgte mithilfe der Angaben zum Bevölkerungsstand des DESTATIS für den Stichtag 31.12. der entsprechenden Jahre (Bevölkerung 31.12.2018: 83.019.213; Bevölkerung 31.12.2019: 83.166.711; Bevölkerung 31.12.2020: 83.155.031).</p> <p>b: Die Ergebnisse zur voraussichtlichen Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2021 bis 2027 wurden mittels linearer Regression fortgeschrieben.</p> <p>Für die Darstellung der Patientenzahl in den Tabellen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (84) und Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2018-2020 (83, 85, 86)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die mittels linearer Regression berechnete Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der AR in der deutschen Gesamtbevölkerung auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank zeigt einen sehr geringen Aufwärtstrend für die Prävalenz und Inzidenz der AR. Auf Basis dieser Prognose steigt die Prävalenz und Inzidenz der AR in Deutschland bis zum Jahr 2027 auf eine Anzahl von 7.797.769 AR-Patienten bzw. auf eine Anzahl von 1.363.520 Patienten mit neu diagnostizierter AR im Jahr 2027 geringfügig an (Tabelle 3-7).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olopatadin/Mometason (Ryaltris®)	182.594 [178.815 - 186.432]	160.897 [157.568 - 164.279]
Für die Darstellung der Patientenzahl in den Tabellen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (84) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation von Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) beinhaltet gemäß Fachinformation Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR (46).

Zur Herleitung der Zielpopulation, wurde die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene retrospektive Krankenkassendatenanalyse um weitere Einschlusskriterien erweitert.

Für die anonymisierten Datensätze von Versicherten, die in die Analyse der Zielpopulation für das Jahr 2020 eingeschlossen wurden, galten zunächst die folgenden Einschlusskriterien:

- 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.
- Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) für die AR (ICD-10-GM J30.-) erhielten.
- Versicherte, die zum Stichtag 31.12.2022 mindestens 12 Jahre alt waren.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Einschlusskriterien wurden anhand der GKV-Routinedatenanalyse für das Jahr 2020 341.957 AR-Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren identifiziert (84).

Diese Patienten wurden anschließend in der GKV-Routinedatenanalyse über die Anzahl an AR-Diagnosen näher charakterisiert. Dazu wurde das folgende Einschlusskriterium verwendet:

- Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 in mindestens zwei Quartalen eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnosen) für die AR (ICD-10-GM J30.-) erhielten.

Des Weiteren wurden die Anzahl der Versicherten differenziert nach der Anzahl der Quartale mit Diagnose:

- Zwei Quartale im Jahr 2020
- Drei Quartale im Jahr 2020
- Alle vier Quartale im Jahr 2020

Von den im Jahr 2020 über die GKV-Routinedatenanalyse in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierten 341.957 AR-Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren erhielten 229.597 AR-Patienten (ca. 67 %) eine AR-Diagnose in mindestens zwei Quartalen. Fast ein Drittel (ca. 31 %) der 341.957 AR-Patienten erhielt in allen vier Quartalen eine AR-Diagnose (84). Ein relevanter Anteil an Patienten mit einer AR-Diagnose in allen vier Quartalen kann auf eine persistierende (perenniale) AR zurückzuführen sein. Die nach J30-Untercodes differenzierte Analyse der InGef-Forschungsdatenbank zeigt, dass knapp 70 % der identifizierten Patienten mit J30.-Diagnose, eine saisonale AR aufweist (J30.1 (Allergische Rhinopathie durch Pollen) 69 %; J30.2 (Sonstige saisonale allergische Rhinopathie) 2 %). Jeweils ca. 25 % der identifizierten Patienten mit J30.-Diagnose erhielt einen Diagnosecode J30.3 (Sonstige allergische Rhinopathie) und/oder J30.4 (Allergische Rhinopathie, nicht näher bezeichnet) (84). Doppelzählungen waren in der differenzierten Betrachtung möglich, sodass sich die Zahlen nicht auf 100 % aufsummieren lassen.

Gemäß Literaturangaben wird davon ausgegangen, dass ungefähr 20 % der Patienten mit AR eine intermittierende Form, 40 % Mischformen und weitere ca. 40 % eine persistierende Form der AR aufweisen (5, 26). Die Charakterisierung der AR-Patienten über die Anzahl der Diagnosen wurde für die Herleitung der Zielpopulation nicht berücksichtigt, aber für die Betrachtung der Versorgungsanteile herangezogen (siehe Abschnitt 3.3.6).

Im nächsten Schritt sollten aus dem Patientenpool der 341.957 AR-Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren, diejenigen AR-Patienten identifiziert werden, die in Übereinstimmung mit dem Anwendungsgebiet von Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) eine Behandlung mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptome erhalten können. Dazu wurden zunächst verschiedene Ansätze in die Analyse eingeschlossen:

- **Selektionskriterium 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.

- **Selektionskriterium 2**

Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 trotz des Verordnungsausschlusses in Anlage 1 Arzneimittelrichtlinie mindestens eine der folgenden Verschreibungen erhalten haben:

- Intranasale Kortikosteroide (ATC-Codes: R01AD01 (Beclometason), R01AD08 (Fluticason), R01AD09 (Mometason)) oder Antihistaminika (ATC-Codes: R06A (Antihistaminika zur systemischen Anwendung), S01GX (Andere Antiallergika)) oder Fixkombination Fluticason/Azelastin (ATC-Code: R01AD28).

Des Weiteren wurden die Versicherten differenziert nach Wirkstoffgruppe der Verschreibungen:

- 2a: Versicherte mit mindestens einer Verschreibung von intranasalen Kortikosteroiden (ATC-Codes: R01AD01 (Beclometason), R01AD08 (Fluticason), R01AD09 (Mometason))
- 2b: Versicherte mit mindestens einer Verschreibung von Antihistaminika (ATC-Codes: R06A (Antihistaminika zur systemischen Anwendung), S01GX (Andere Antiallergika))
- 2c: Versicherte mit mindestens einer Verschreibung der Fixkombination Fluticason/Azelastin (ATC-Code: R01AD28).

- 2d: Distinkte Anzahl Versicherter mit mindestens einer Verschreibung von intranasalen Kortikosteroiden (ATC-Codes: R01AD01 (Beclometason), R01AD08 (Fluticason), R01AD09 (Mometason)) und Antihistaminika (ATC-Codes: R06A (Antihistaminika zur systemischen Anwendung))
- 2e: Distinkte Anzahl Versicherter mit mindestens einer Verschreibung (Selektionskriterium 2c und 2d):
 - von intranasalen Kortikosteroiden (ATC-Codes: R01AD01 (Beclometason), R01AD08 (Fluticason), R01AD09 (Mometason)) und Antihistaminika (ATC-Codes: R06A (Antihistaminika zur systemischen Anwendung))

und
 - der Fixkombination Fluticason/Azelastin (ATC-Code: R01AD28).

Selektionskriterium 1

Eine Diagnose für nasale, mit AR assoziierte Symptome (R06.7 (Niesen) oder J34.8 (Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Nase und der Nasennebenhöhlen)) erhielten von den im Jahr 2020 über die GKV-Routinedatenanalyse in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierten 341.957 AR-Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren 3.959 Patienten (ca. 1 %). Ein unerwartet und nur durch Kodierungsmängel erklärbarer, sehr geringer Anteil von AR-Patienten erhält somit eine Diagnose für nasale, mit AR assoziierte Symptome. Das Selektionskriterium 1 wird somit zur Identifizierung von AR-Patienten mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen als nicht geeignet angesehen.

Selektionskriterium 2

Zur Behandlung der AR werden gemäß den Empfehlungen der DGAI in der Leitlinie zur allergischen Rhinokonjunktivitis aktuell vorwiegend orale und intranasale Antihistaminika, Kortikosteroid-Nasensprays und -Augentropfen eingesetzt (2).

Die Daten der GKV-Routinedatenanalyse zeigen, dass ca. 15 % (53.571 Patienten) der in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierten 341.957 AR-Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren mindestens eine Verschreibung eines intranasalen Glukokortikoids (Kortikosteroids) oder Antihistaminikums oder der Fixkombination Fluticason/Azelastin erhielten. Die Analyse macht somit deutlich, dass weniger als jeder sechste AR-Patient, der im Jahr 2020 zum Arzt gegangen ist und eine AR-Diagnose erhalten hat, dann auch eine Verschreibung eines intranasalen Glukokortikoids oder Antihistaminikums oder der Fixkombination Fluticason/Azelastin erhalten hat.

Diese Beobachtung ist auf einen gesetzlichen Verordnungs Ausschluss zurückzuführen. Intranasale Antihistaminika und intranasale Glukokortikoide sind als OTC-Präparate erhältlich und unterliegen dem gesetzlichen Verordnungs Ausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V. Demnach sind OTC-Arzneimittel nicht erstattungsfähig, wenn sie nicht den Therapiestandard bei einer schwerwiegenden Erkrankung darstellen. Die Vorschriften der Arzneimittelrichtlinie regeln abschließend, unter welchen Voraussetzungen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten der GKV ordnungsfähig sind. Es ist festzustellen, dass der G-BA selbst die AR – in Abhängigkeit der Symptomatik – als schwerwiegende Erkrankung einstuft (87).

Eine Verordnung von Antihistaminika ist laut Punkt 6 der Anlage I der Arzneimittelrichtlinie des G-BA nur zur Behandlung bei persistierender AR mit schwerwiegender Symptomatik, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist, möglich. Wohingegen intranasale Glukokortikoide laut Punkt 21 zur Behandlung bei persistierender AR mit schwerwiegender Symptomatik verordnet werden können. Damit ermöglicht der G-BA zunächst die Verordnungsfähigkeit der intranasalen Glukokortikoiden und erst wenn diese keine ausreichende Wirksamkeit zeigen, werden zusätzlich Antihistaminika ordnungsfähig. Eine Unterscheidung zwischen oralen und intranasalen Antihistaminika erfolgt hierbei nicht (87).

Die differenzierte Betrachtung der in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierten 53.571 Patienten mit AR, die im Jahr 2020 mindestens eine Verschreibung der aufgeführten Wirkstoffe zur Behandlung der AR erhalten haben, zeigt weiterhin, dass 27.003 Patienten ein intranasales Kortikosteroid und 27.827 Patienten ein intranasales Antihistaminikum verschrieben bekommen haben. Somit haben jeweils ca. 8 % der in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierten 341.957 AR-Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren eine Verschreibung für ein intranasales Glukokortikoid oder Antihistaminikum erhalten (84). In Bezug auf die Antihistaminika wird davon ausgegangen, dass diese schwerpunktmäßig im Alter zwischen 12 und 18 Jahren verschrieben werden und danach OTC-Präparate verwendet werden.

Weiterhin zeigt die Analyse der InGef-Forschungsdatenbank, dass 4.280 Patienten und somit 1,3 % der in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierten 341.957 AR-Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren eine Verschreibung für ein intranasales Glukokortikoid und ein intranasales Antihistaminikum erhalten haben. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass nur ein sehr geringer Anteil an AR-Patienten eine AR-Symptomatik aufweist, die eine Verschreibung einer Kombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem intranasalen Antihistaminikum zur Folge hat. Diese Patienten stehen am Ende der Therapiekaskade bei der AR.

Neben der Anwendung von freien Kombinationen aus intranasalen Glukokortikoiden und Antihistaminika ist in Deutschland die Fixkombination aus dem Antihistaminikum Azelastin und dem Glukokortikoid Fluticason (Dymista®) (kurz Azelastin/Fluticason) verfügbar. Dieses Kombinationspräparat kann zur Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen AR, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird, eingesetzt werden (45). Auch diese Patienten stehen somit am Ende der Therapiekaskade der AR. Für die Verschreibung der Fixkombination Fluticason/Azelastin in der GKV-Routinedatenanalyse wurden ähnliche Zahlen ermittelt, wie für die Verschreibungen beider Einzelwirkstoffe (intranasales Kortikosteroid und ein intranasales Antihistaminikum) beobachtet wurden. Die Anzahl an AR-Patienten mit mindestens einer Verschreibung der Fixkombination Fluticason/Azelastin in der InGef-Forschungsdatenbank lag bei 4.752 Patienten im Jahr 2020. Somit hat rund die Hälfte der AR-Patienten, die mit einer Kombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem intranasalen Antihistaminikum behandelt wird, eine Verschreibung für die Fixkombination erhalten und die andere Hälfte der AR-Patienten eine Verschreibung für eine freie Kombination.

Olopatadin/Mometason ist eine Fixkombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem Antihistaminikum zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR und steht somit ebenfalls am Ende der Therapiekaskade der AR. Vor diesem Hintergrund, den Ausführungen zur Arzneimittelrichtlinie und auf Basis der über die Selektionskriterien 1 bis 2 ermittelten Patientenzahlen, wird für die Herleitung der Zielpopulation die Verschreibung eines intranasalen Glukokortikoids und eines Antihistaminikums (freie oder fixe Kombination) in der GKV-Routinedatenanalyse, als am besten geeignetes Einschlusskriterium zur Schätzung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Olopatadin/Mometason herangezogen.

Das Einschlusskriterium wurde für AR-Patienten, die gemäß Fachinformation von Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) unter mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen leiden, wie folgt definiert:

- Distinkte Anzahl an Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens eine der folgenden Verschreibungen erhalten haben:
 - Fixkombination Fluticason/Azelastin (ATC-Code: R01AD28).
 - intranasale Kortikosteroide (ATC-Codes: R01AD01 (Beclometason), R01AD08 (Fluticason), R01AD09 (Mometason)) und Antihistaminika (ATC-Codes: R06A (Antihistaminika zur systemischen Anwendung))

In Abbildung 3-4 ist die Herleitung der Prävalenz graphisch dargestellt.

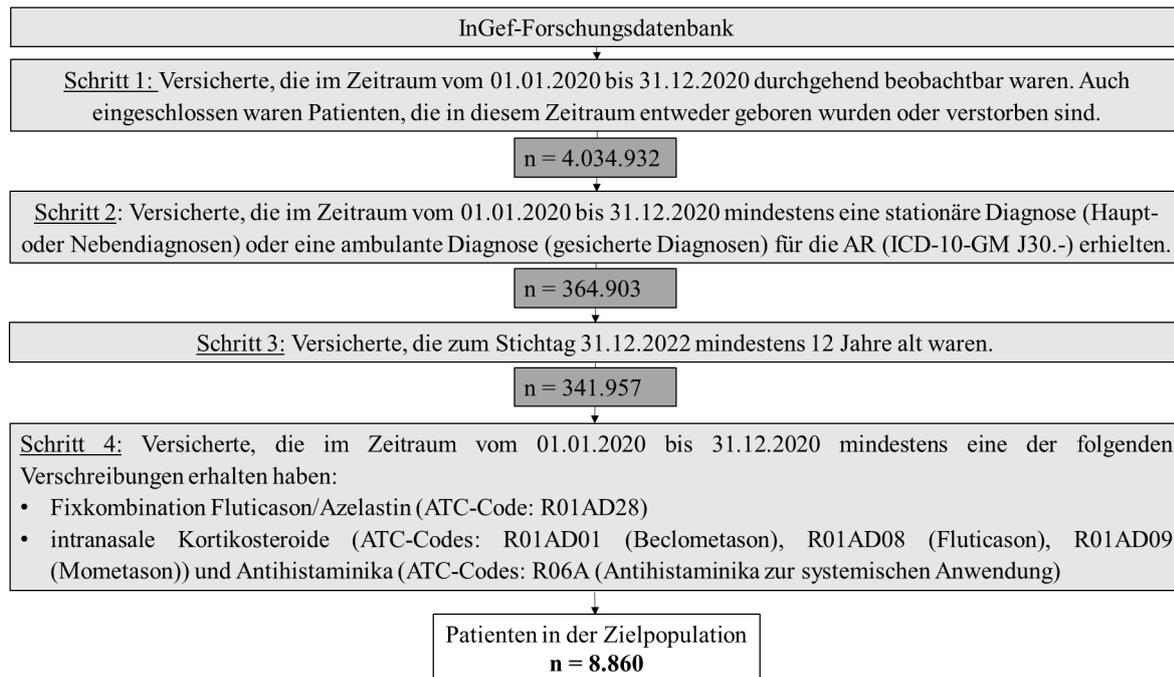


Abbildung 3-4: Herleitung der Zielpopulation von Olopatadin/Mometason in der InGef-Forschungsdatenbank

Quelle: Eigene Abbildung basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse (84).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auf Basis dieser Herleitung ergab sich eine Anzahl von 8.860 Patienten für die Zielpopulation von Olopatadin/Mometason in der InGef-Forschungsdatenbank.

Hochrechnung

Die über die GKV-Routinedatenanalyse in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierte Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2020 wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, auf der die Herleitung der Zielpopulation basierte, umfasste 4.034.932 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. Der Stand der deutschen Bevölkerung zum 31.12.2020 betrug 83.155.031 Einwohner (83). Die Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Anzahl Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020}}{\text{Anzahl der Versicherten in der Stichprobe (im Jahr 2020)}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2020}$$

$$= \frac{8.860}{4.034.932} * 83.155.031 = \mathbf{182.594}$$

Die Zielpopulation von Olopatadin/Mometason umfasste somit im Jahr 2020 in Deutschland 182.594 Patienten. Die Spanne wurde analog zur Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz mit dem 95 %-KI nach Clopper-Pearson berechnet (84) und lag zwischen 178.815 und 186.432 Patienten in der Zielpopulation.

Weiterhin wurde die aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Zielpopulation auf die deutsche GKV-Bevölkerung hochgerechnet. Auf Basis von 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020 (82, 83) wurde folgende Berechnung durchgeführt:

$$\frac{\text{Anzahl Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020}}{\text{Anzahl der Versicherten in der Stichprobe (im Jahr 2020)}} * \text{Anzahl an GKV – Versicherten im Jahr 2020}$$

$$= \frac{8.860}{4.034.932} * 73.274.131 = \mathbf{160.897}$$

Somit befanden sich im Jahr 2020 160.897 GKV-Versicherte in der Zielpopulation. Die Spanne (95 %-KI nach Clopper-Pearson) wurde analog zur Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet (84) und lag zwischen 157.568 und 164.279 GKV Versicherten in der Zielpopulation.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Zielpopulation von Olopatadin/Mometason

In Tabelle 3-9 werden die Herleitungsschritte und die entsprechend ermittelten Patientenzahlen für die Zielpopulation von Olopatadin/Mometason zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Olopatadin/Mometason in Deutschland im Jahr 2020

Schritt	Population	Anzahl der Patienten
1	Versicherte, in der InGef-Datenbank im Jahr 2020	4.034.932 ^a
2	Patienten mit AR im Jahr 2020	364.903 ^a
3	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit AR	341.957 ^a
4	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR	8.860 ^a
5	Patienten aus Herleitungsschritt 4, hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland	182.594 [178.815 – 186.432] ^b
6	Patienten aus Herleitungsschritt 5, die in der GKV versichert sind	160.897 [157.568 -164.279] ^c

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.

b: Hochrechnung auf die Anzahl der Patienten in Deutschland inklusive 95 %-KI

c: Hochrechnung auf die Anzahl der GKV-Patienten in Deutschland inklusive 95 %-KI

Für die Darstellung der Patientenzahl in den Tabellen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (84)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation war die Anzahl an Versicherten, die im Jahr 2020 durchgängig in der InGef-Forschungsdatenbank beobachtbar waren (Schritt 1; 4.034.932 Versicherte).

Im zweiten Schritt wurde die Anzahl der Versicherten der InGef-Forschungsdatenbank auf Patienten eingeschränkt, die im Jahr 2020 eine AR-Diagnose (J30.-) erhielten (Schritt 2; 364.903 Versicherte).

Die identifizierte Population mit AR-Diagnose wurde mit dem nächsten Schritt gemäß Fachinformation von Olopatadin/Mometason (Ryaltris[®]) auf Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren eingeschränkt (Schritt 3; 341.957 Versicherte).

Zur Identifizierung der AR-Patienten, die gemäß Fachinformation unter mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen leiden, wurde die Population im vierten Schritt eingeschränkt auf Patienten, die im Jahr 2020 mindestens eine Verschreibung für die Fixkombination Fluticason/Azelastin oder für ein intranasales Kortikosteroid und ein Antihistaminikum erhalten haben (Schritt 4; 8.860 Versicherte).

Diese in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierte Population wurde im nächsten Schritt auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet (Schritt 5). Für die Zielpopulation von Olopatadin/Mometason ergeben sich somit 182.594 [178.815 - 186.432] Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung.

Im letzten Schritt wurde der Anteil der Patienten in der GKV für die Zielpopulation ermittelt (Schritt 6). Auf Basis der dargestellten Herleitungsschritte errechnet sich eine Anzahl an GKV-Patienten in der vorliegenden Zielpopulation von 160.897 [157.568 - 164.279] Versicherten.

Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Olopatadin/Mometason

Zur Herleitung der Anzahl an Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR wurde eine GKV-Routinedatenanalyse auf Grundlage von Daten des InGef durchgeführt. Es gilt als belegt, dass erkrankungsbezogene Daten des InGef auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar sind, sodass die Herleitung auf einer validen und bereits anerkannten Methode basiert.

Die Behandlung der AR mit einer Kombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem Antihistaminikum steht am Ende der Therapiekaskade. Dies macht auch der gesetzliche Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V deutlich, dem die als OTC-Präparate erhältlichen intranasalen Antihistaminika und intranasalen Glukokortikoide unterliegen. Eine Verordnung von Antihistaminika ist laut Punkt 6 der Anlage I der Arzneimittelrichtlinie des G-BA nur zur Behandlung bei persistierender AR mit schwerwiegender Symptomatik, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist, möglich. Wohingegen intranasale Glukokortikoide laut Punkt 21 zur Behandlung bei persistierender AR mit schwerwiegender Symptomatik verordnet werden können.

Damit ermöglicht der G-BA zunächst die Verordnungsfähigkeit der intranasalen Glukokortikoiden und erst wenn diese keine ausreichende Wirksamkeit zeigen, werden zusätzlich Antihistaminika verordnungsfähig (87). Olopatadin/Mometason ist eine Fixkombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem intranasalen Antihistaminikum zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR und steht somit am Ende der Therapiekaskade der AR. Es wird davon ausgegangen, dass die Herleitung der Zielpopulation über die Verschreibung eines intranasalen Glukokortikoids und eines Antihistaminikums (freie oder fixe Kombination) in der GKV-Routinedatenanalyse der am besten geeignete Ansatz zur Schätzung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Olopatadin/Mometason ist.

Analog zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz wurde der Diagnosecode J30.- für die Herleitung der Zielpopulation im Ganzen betrachtet. Somit wurden Patienten mit dem Diagnosecode *Rhinopathia vasomotorica* (J30.0) nicht aus der Analyse ausgeschlossen, obwohl die *Rhinopathia vasomotorica* zu den nicht allergischen und nicht infektiösen Rhinitiden zählt. Durch die Einschränkung auf AR-Patienten mit mindestens einer Verschreibung für die Fixkombination Fluticason/Azelastin oder für ein intranasales Kortikosteroid und ein Antihistaminikum im Herleitungsschritt 4 ist der Einschluss des Diagnosecodes J30.0 für die Schätzung der Zielpopulation zu vernachlässigen.

Analog zur Prävalenz und Inzidenz wurde die Zielpopulation über die GKV-Routinedatenanalyse für das Jahr 2020 ermittelt. Die Annahme, dass die Anzahl an Patienten mit Diagnosecode J30.- im Jahr 2020 durch unterbliebene Arztbesuche (die in aller Regel ohnehin mit keiner Verschreibung zu Lasten der GKV enden) aufgrund der COVID-19-Pandemie im Vergleich zu den beiden Vorjahren deutlich rückläufig war, konnte nicht bestätigt werden (siehe Prävalenz und Inzidenz über die Jahre). Daher wurde die Herleitung der Zielpopulation analog zur Hochrechnung der Prävalenz und Inzidenz auf die Gesamtbevölkerung für das aktuellste Jahr 2020 vorgenommen.

Den Unsicherheiten in den berechneten epidemiologischen Kennzahlen wird durch die Angabe eines 95 %-KI nach Clopper-Pearson Rechnung getragen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Olopatadin/Mometason (Ryaltris®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR	kein Zusatznutzen	160.897 [157.568-164.279]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Berechnung der Größe der Zielpopulation erfolge wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben. Das Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der Studie GSP301-PoC (Modul 4, Abschnitt 4.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden für die Beschreibung der Erkrankung bzw. des therapeutischen Bedarfs in einer Freihandsuche relevante Publikationen identifiziert (Stand: 08.09.2022). Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte basierend auf den Informationen der Fachinformation von Olopatadin/Mometason (46).

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz und zur Quantifizierung der Zielpopulation von Olopatadin/Mometason wurden epidemiologische Daten von AR-Patienten auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse erhoben. Die Methodik dieser Analyse wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben (84).

Für den Abschnitt 3.2.4 waren keine weiteren Angaben notwendig, da die Zielpopulation der Anzahl an Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Klimek L. *Allergische Rhinitis – die unterschätzte Erkrankung 2021*; [accessed 08.09.2022]. Available from: <https://www.arztcme.de/kurse/allergische-rhinitis-die-unterschaetzte-erkrankung/>.
2. 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.
3. 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.
4. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A, et al. *EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy*. Clin Transl Allergy. 2012;2(1):20.
5. Klimek L. *Allergische Rhinitis – Diagnostik und Therapieoptionen*. Drug Res (Stuttg). 2020;70(S 01):S7-S9.
6. Wahn U, Wichmann H-E. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Spezialbericht Allergien = Special report on allergies: Ergebnis eines Forschungsvorhabens gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie das Bundesministerium für Gesundheit*. Stuttgart: Metzler-Poeschel; 2000.
7. Murphy K, Weaver C. *Das mukosale Immunsystem*. Janeway Immunologie. 2018:641-91.

8. Aldakheel FM. *Allergic Diseases: A Comprehensive Review on Risk Factors, Immunological Mechanisms, Link with COVID-19, Potential Treatments, and Role of Allergen Bioinformatics*. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(22).
9. Salapatek AM, Lee J, Patel D, D'Angelo P, Liu J, Zimmerer RO, Jr., et al. *Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis*. Allergy Asthma Proc. 2011;32(3):221-9.
10. Kaliner MA, Oppenheimer J, Farrar JR. *Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities*. Allergy Asthma Proc. 2010;31(2):112-9.
11. Min YG. *The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis*. Allergy Asthma Immunol Res. 2010;2(2):65-76.
12. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. *International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis*. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(2):108-352.
13. Jantrapirom S, Hirunsatitpron P, Potikanond S, Nimlamool W, Hanprasertpong N. *Pharmacological Benefits of Triphala: A Perspective for Allergic Rhinitis*. Front Pharmacol. 2021;12:628198.
14. May JR, Dolen WK. *Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist*. Clin Ther. 2017;39(12):2410-9.
15. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. *The development of allergic inflammation*. Nature. 2008;454(7203):445-54.
16. Scherzad A, Hagen R, Hackenberg S. *Current Understanding of Nasal Epithelial Cell Mis-Differentiation*. J Inflamm Res. 2019;12:309-17.
17. Leffler J, Stumbles PA, Strickland DH. *Immunological Processes Driving IgE Sensitisation and Disease Development in Males and Females*. Int J Mol Sci. 2018;19(6).
18. Martin LB, Kita H, Leiferman KM, Gleich GJ. *Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines*. Int Arch Allergy Immunol. 1996;109(3):207-15.
19. Eifan AO, Durham SR. *Pathogenesis of rhinitis*. Clin Exp Allergy. 2016;46(9):1139-51.
20. Okano M. *Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis*. Clin Exp Immunol. 2009;158(2):164-73.
21. Wang DY. *Risk factors of allergic rhinitis: genetic or environmental?* Ther Clin Risk Manag. 2005;1(2):115-23.
22. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision*. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950-8.
23. Small P, Keith PK, Kim H. *Allergic rhinitis*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):51.
24. Werchan M, Werchan B, Bergmann K-C. *Deutscher Pollenflugkalender 4.0 — Update mit Messdaten von 2011 bis 2016*. Allergo Journal. 2018;27(3):18-20.
25. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. *Perenniale Rhinitis*. In: Allergologie in Klinik und Praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 3. vollständig überarbeitete Auflage. 2018.
26. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop G, World Health O. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(5 Suppl):S147-334.

27. Klimek L, Reichenbach M, Mewes T, Mann W. *Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit und jahreszeitlichen Abhängigkeit von spezifischen intranasalen Provokationstests bei Birkenpollenallergikern*. Laryngorhinootologie. 1997;76(8):475-9.
28. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, et al. *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1995;96(6):971-9.
29. Bachert C, Klimek L. *Weisheiten aus dem Weißbuch – Kapitel 3.3. Allergien der oberen Atemwege*. Allergo Journal. 2021;30(5):16-22.
30. Lack G. *Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders*. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(1 Suppl):S9-15.
31. Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grubl A, Jung K, et al. *Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie (DGAKI)*. Pneumologie. 2011;65(8):484-95.
32. Renz H, Becker W-M, Bufe A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, et al. *Positionspapier der DGAI zur in-vitro Allergiediagnostik / Arbeitsgruppe "in-vitro Allergiediagnostik" der Sektion Immunologie der DGAI*. J Lab Med. 2006;30(4):234-49.
33. Biermann J, Merk H, Wehrmann W, Klimek L, Wasem J. *Allergische Erkrankungen der Atemwege – Ergebnisse einer umfassenden Patientenkohorte in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung*. Allergo Journal. 2013;22(366-373).
34. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis*. Cochrane Database Syst Rev. 2010(12):CD002893.
35. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. *Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy*. N Engl J Med. 1999;341(7):468-75.
36. Valovirta E, Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi H, Halken S, et al. *A 3-year Course of Subcutaneous Specific Immunotherapy Results in Long-term Prevention of Asthma in Children. Ten Year Follow-up on the PAT-Study*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006;117(3):721.
37. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. *Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study*. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(5):969-75.
38. Mosbech H, Osterballe O. *Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis*. Allergy. 1988;43(7):523-9.
39. Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, Puccinelli P, Liuzzo M, Scurati S, et al. *Patient's compliance with allergen immunotherapy*. Patient Prefer Adherence. 2008;2:247-51.
40. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. *Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(6):544-8.
41. Bousquet J, Lockey R, Malling H. *Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1998;102(4):558-62.

42. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
43. Nasser M, Fedorowicz Z, Aljufairi H, McKerrow W. *Antihistamines used in addition to topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD006989.
44. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. *Management of rhinitis: allergic and non-allergic*. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(3):148-56.
45. Viatrix Healthcare GmbH. *Fachinformation: Dymista® Nasenspray, 137 Mikrogramm/50 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juni 2022]*. 2022.
46. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. *Fachinformation: Ryaltris® 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juli 2022]*. 2022.
47. 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.
48. Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, Caracta CF, Tantry SK. *Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis*. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):261-72.
49. 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.
50. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. *[Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):698-706.
51. Marple BF, Fornadley JA, Patel AA, Fineman SM, Fromer L, Krouse JH, et al. *Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: focus on patient confidence, compliance, and satisfaction*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(6 Suppl):S107-24.
52. Meltzer EO, Blaiss MS, Naclerio RM, Stoloff SW, Derebery MJ, Nelson HS, et al. *Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys*. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33 Suppl 1:S113-41.
53. Small M, Piercy J, Demoly P, Marsden H. *Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey*. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):33.
54. Liu J, Zhang X, Zhao Y, Wang Y. *The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228533.
55. Maurer M, Zuberbier T. *Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey*. *Allergy*. 2007;62(9):1057-63.
56. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. *Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):701-10.
57. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. *Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children*. *Allergy*. 2006;61(7):855-9.

58. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs*. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(5):1049-62.
59. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, et al. *Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey*. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(3 Suppl):S43-70.
60. Greisner WA, 3rd, Settipane RJ, Settipane GA. *Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students*. Allergy Asthma Proc. 1998;19(4):185-8.
61. Meltzer EO, Farrar JR, Sennett C. *Findings from an Online Survey Assessing the Burden and Management of Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis in US Patients*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):779-89 e6.
62. Lin J, Su N, Liu G, Yin K, Zhou X, Shen H, et al. *The impact of concomitant allergic rhinitis on asthma control: a cross-sectional nationwide survey in China*. J Asthma. 2014;51(1):34-43.
63. Bjermer L, Westman M, Holmstrom M, Wickman MC. *The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019;15:24.
64. Kanaoka Y, Boyce JA. *Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts*. Allergy Asthma Immunol Res. 2014;6(4):288-95.
65. Canonica GW, Blaiss M. *Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence*. World Allergy Organ J. 2011;4(2):47-53.
66. Marshall GD, Jr. *Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents*. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(5 Suppl):S303-9.
67. Mygind N, Nielsen LP, Hoffmann HJ, Shukla A, Blumberg G, Dahl R, et al. *Mode of action of intranasal corticosteroids*. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(1 Suppl):S16-25.
68. Carr WW, Ratner P, Munzel U, Murray R, Price D, Canonica GW, et al. *Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis*. Allergy Asthma Proc. 2012;33(6):450-8.
69. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):466-76.
70. Klimek L, Bachert C, Mosges R, Munzel U, Price D, Virchow JC, et al. *Effectiveness of MP29-02 for the treatment of allergic rhinitis in real-life: results from a non-interventional study*. Allergy Asthma Proc. 2015;36(1):40-7.
71. Loh CY, Chao SS, Chan YH, Wang DY. *A clinical survey on compliance in the treatment of rhinitis using nasal steroids*. Allergy. 2004;59(11):1168-72.
72. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation: Mometasonfuroat AbZ 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Februar 2020]*. 2020.
73. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. *Clinical practice guideline: Allergic rhinitis*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(1 Suppl):S1-43.
74. Klimek L, Casper I, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, et al. *Therapy of allergic rhinitis in routine care: evidence-based benefit assessment of freely combined use of various active ingredients*. Allergo J Int. 2020;29:129-38.

75. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. *ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system*. Allergo Journal International. 2019;28(7):255-76.
76. Klimek L, Sperl A. *Allergische Rhinitis: Der Trend geht zu topischen Therapeutika*. Deutsches Ärzteblatt. 2015;112(40):18.
77. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation: Opatanol® 1mg/ml Augentropfen [Stand: November 2020]*. 2020.
78. Berlucchi M, Pedruzzi B. *Intranasal Mometasone Furoate for Treatment of Allergic Rhinitis*. Clinical Medicine Insights: Therapeutics. 2010;2:CMT.S4767.
79. Organon Healthcare GmbH. *Fachinformation: NASONEX® 50 µg/Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Februar 2021]*. 2021.
80. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J. *Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database*. Public Health. 2022;206:57-62.
81. GKV-Spitzenverband. *Die gesetzlichen Krankenkassen 2022*; [accessed 08.09.2022]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_kranken_kassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp.
82. 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/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
83. 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>.
84. 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.
85. DESTATIS. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2019 (Quartalszahlen) 2020*; [accessed 08.09.2022]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
86. DESTATIS. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2018 (Quartalszahlen) 2019*; [accessed 08.09.2022]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
87. 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)*. 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-8 bis 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) (1)	Ryaltris® wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis	<u>kontinuierlich</u> 2x täglich 2 Sprühstöße pro Nasenloch	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azelastin/Fluticason (Dymista®) (2)	Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis ^a	<u>kontinuierlich</u> 2x täglich 1 Sprühstoß pro Nasenloch	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß Fachinformation von Dymista® soll die Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Azelastin/Fluticason nur erfolgen, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird (2).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 werden der Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer basierend auf den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Da die Symptome der AR in Abhängigkeit der Dauer und Konzentration der Allergenexposition sowie der individuellen Intensität der allergischen Reaktion eine patientenindividuell unterschiedliche Behandlungsdauer erfordern, wird für die Kostenberechnung eine Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tagen) angenommen bzw. darauf standardisiert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Olopatadin/Mometason

Die übliche empfohlene Dosis für die Behandlung mit Olopatadin/Mometason beträgt zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends) (1). Innerhalb eines Jahres werden bei zweimal täglicher Gabe von Olopatadin/Mometason 365 Behandlungstage mit einer Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Für das vorliegende Anwendungsgebiet benannte der G-BA die Kombination aus einem intranasalem Glukokortikoid (INCS) sowie einem intranasalen Antihistaminikum (INAH) als zVT.

Im Folgenden werden die Kosten der einzig in Deutschland zugelassenen Fixkombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem intranasalen Antihistaminikum dargestellt (2).

Azelastin/Fluticason

Die Behandlung mit Azelastin/Fluticason erfolgt zweimal täglich (morgens und abends) über einen Sprühstoß in jedes Nasenloch. Dabei ist für einen vollständigen therapeutischen Nutzen eine regelmäßige Anwendung von Azelastin/Fluticason wichtig (2). Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe von Azelastin/Fluticason 365 Behandlungstage mit einer Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) (1)	Ryaltris® wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis	<u>kontinuierlich</u> 2x täglich 2 Sprühstöße pro Nasenloch	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Azelastin/Fluticason (Dymista®) (2)	Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis ^a	<u>kontinuierlich</u> 2x täglich 1 Sprühstoß pro Nasenloch	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß Fachinformation von Dymista® soll die Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Azelastin/Fluticason nur erfolgen, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird (2).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olopatadin/ Mometason (Ryaltris®) (1)	Ryaltris® wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis	365	8 Sprühstöße pro Tag	2.920 Sprühstöße
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azelastin/Fluticason (Dymista®) (2)	Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis ^a	365	4 Sprühstöße pro Tag	1.460 Sprühstöße
a: Gemäß Fachinformation von Dymista® soll die Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Azelastin/Fluticason nur erfolgen, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird (2). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Die Angaben erfolgen in Sprühstößen der Suspension der Nasensprays.

Zu bewertendes Arzneimittel

Olopatadin/Mometason

Olopatadin/Mometason wird über zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch zweimal täglich verabreicht (1). Der Jahresverbrauch an Olopatadin/Mometason beträgt 2.920 Sprühstöße (8 Sprühstöße pro Tag x 365 Tage = 2.920 Sprühstöße).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Azelastin/Fluticason

Azelastin/Fluticason wird über einen Sprühstoß in jedes Nasenloch zweimal täglich verabreicht (2). Der Jahresverbrauch an Azelastin/Fluticason beträgt 1.460 Sprühstöße (4 Sprühstöße pro Tag x 365 Tage = 1.460 Sprühstöße).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) (1)	37,84 € Ryaltris®, 29 g pro Packung, 240 Sprühstöße PZN: 18240041	34,60 € [1,77 € ^a ; 1,47 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Azelastin/Fluticason (Dymista®) (2)	37,90 € Dymista®, 23 g pro Packung, 120 Sprühstöße PZN: 2834904	34,66 € [1,77 € ^a ; 1,47 € ^b]
a: Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach Absatz 1 § 130a SGB V Stand: 08.09.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Kosten von Olopatadin/Mometason und der zVT Azelastin/Fluticason wurden der Lauer-Taxe (Stand: 08.09.2022) entnommen (3).

Die Kosten für die nicht festbetragsgebundenen Arzneimittel berechnen sich aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich des Herstellerrabatts gemäß Absatz 1 § 130a SGB V (7 % des Herstellerabgabepreises (HAP)) (4) und des Apothekenrabatts gemäß Absatz 1 § 130 SGB V von 1,77 € (5).

Es wurden ausschließlich Herstellerrabatte berücksichtigt, die in der Lauer-Taxe ausgewiesen sind. Dieses Vorgehen ermöglicht es die tatsächlich zu Lasten der GKV anfallenden Kosten zu bestimmen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Olopatadin/Mometason

Zur Berechnung der GKV-Kosten von Olopatadin/Mometason einer 29 g Packung à 240 Sprühstöße wird ein AVP in Höhe von 37,84 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (21,01 €) in Höhe von 1,47 € (4) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 34,60 € pro 240 Sprühstöße (5).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Azelastin/Fluticason

Zur Berechnung der GKV-Kosten von Azelastin/Fluticason einer 23 g Packung à 120 Sprühstöße wird ein AVP in Höhe von 37,90 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (21,06 €) in Höhe von 1,47 € (4) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 34,66 € pro 120 Sprühstöße (5).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nicht zutreffend.				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen gemäß Fachinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1, 2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nicht zutreffend.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Nicht zutreffend.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen gemäß Fachinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1, 2).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nicht zutreffend.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olopatadin/ Mometason (Ryaltris®) (1)	Ryaltris® wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis	420,97 €	/	/	420,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azelastin/ Fluticason (Dymista®) (2)	Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis ^a	421,70 €	/	/	421,70 €
a: Gemäß Fachinformation von Dymista® soll die Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Azelastin/Fluticason nur erfolgen, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird (2). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Aktuelle Versorgungssituation und Patientenpräferenz

Derzeit stehen Patienten mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR in Deutschland hauptsächlich Einzelpräparate zu intranasalen Antihistaminika bzw. zu intranasalen Glukokortikoiden zur Verfügung, die bei entsprechender Symptomlast frei kombiniert werden. Mit Dymista[®] ist außerdem ein intranasales Kombinationspräparat aus Azelastin (Antihistamin) und Fluticason (Glukokortikoid) verfügbar (2).

Trotz der Einführung von Dymista[®] kann der Therapieerfolg erheblich variieren, je nachdem was die Krankheit bei jedem Einzelnen auslöst (6). Azelastin zum Beispiel hat einen stark bitteren Geschmack, was zu Geschmacksstörungen und selten sogar zum Therapieabbruch führen kann (7, 8). Dies führt dazu, dass einige Patienten durch ihre aktuelle Behandlung weiterhin keine zufriedenstellende Linderung ihrer Symptome erfahren (9, 10). Es besteht daher weiterhin ein Bedarf an adäquaten Therapieoptionen der AR wie durch Olopatadin/Mometason, um die stark einschränkenden Symptome vieler AR-Patienten zu lindern.

Es liegen aktuell keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf die Versorgungsanteile von Olopatadin/Mometason zulassen würden.

Die geschätzte Anzahl an prävalenten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mäßigen bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR in der GKV (Zielpopulation), beträgt 160.897 [157.568 - 164.279] Patienten (Abschnitt 3.2.4). Um die zu erwartenden Versorgungsanteile quantitativ einzuschätzen, werden nachfolgend mögliche Faktoren, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Olopatadin/Mometason haben könnten, beschrieben.

Kontraindikationen

Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Olopatadin oder Mometason oder gegen sonstige Bestandteile ist die Behandlung kontraindiziert.

Des Weiteren darf Olopatadin/Mometason nicht angewendet werden, wenn eine unbehandelte lokalisierte Infektion im Bereich der Nasenschleimhaut, wie z. B. Herpes simplex, vorliegt.

Aufgrund der hemmenden Wirkung von Glukokortikoiden (Kortikosteroiden) auf die Wundheilung dürfen Patienten nach kürzlich erfolgten Nasenoperationen oder -verletzungen bis zur Ausheilung Glukokortikoide nicht nasal anwenden.

Da keine Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen vorliegen, kann nicht eingeschätzt werden, wie sich Kontraindikationen auf die Größe der Zielpopulation auswirken. Es wird aber davon ausgegangen, dass Kontraindikationen hier eher selten sind.

Therapieabbrüche

Daten zu Therapieabbrüchen liegen für den deutschen Versorgungsalltag nicht vor, weshalb Angaben aus der 14-tägigen Studie GSP301-PoC für die Akutbehandlung und aus der 52-wöchigen Studie GSP301-303 für die Langzeitbehandlung mit Olopatadin/Mometason herangezogen werden (11, 12).

Im gesamten Studienverlauf der GSP301-PoC brach keiner der Patienten (n = 0) im Olopatadin/Mometason-Arm die Behandlung ab. In der Studie GSP301-303 belief sich der Anteil an Patienten, die im Olopatadin/Mometason-Arm die Studie abbrachen auf 28,3 % (n = 113) (11, 12). Dies ist vergleichbar mit den 28,0 % (n = 28) der Patienten, die im Vergleichsarm Placebo pH 3,7 die Studie abbrachen. Die Studienabbruchquote im Vergleichsarm Placebo pH 7,0 lag mit 19,8 % (n = 20) etwas niedriger. Die häufigsten Abbruchgründe im Olopatadin/Mometason-Arm in der Studie GSP301-303 waren Abbruch durch den Patienten (10 %), *Lost to Follow-Up* (6 %), unerwünschte Ereignisse (UE) (3,3 %) und Protokollabweichungen (2,5 %).

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass Therapieabbruchraten in der Realität ähnlich häufig stattfinden wie in der 52-wöchigen Studie GSP301-303.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Es ist davon auszugehen, dass die Versorgung mit Olopatadin/Mometason vornehmlich ambulant erfolgt, da Olopatadin/Mometason durch den Patienten selbst verabreicht wird (1).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Einfluss der sozialrechtlichen Regelungen (Anlage I Arzneimittelrichtlinie)

Die zu erwartenden Versorgungsanteile der Zielpopulation von Olopatadin/Mometason werden sich von den Versorgungsanteilen der Einzelsubstanzgruppen, intranasale Antihistaminika und intranasale Glukokortikoide, deutlich unterscheiden. Intranasale Antihistaminika und intranasale Glukokortikoide sind als OTC-Präparate erhältlich und somit vom gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V betroffen. Demnach sind OTC-Arzneimittel nicht erstattungsfähig, wenn sie nicht den Therapiestandard bei einer schwerwiegenden Erkrankung darstellen. Die Vorschriften der Arzneimittelrichtlinie regeln abschließend, unter welchen Voraussetzungen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten der GKV ordnungsfähig sind. Es ist festzustellen, dass der G-BA selbst die AR – in Abhängigkeit der Symptomatik – als schwerwiegende Erkrankung einstuft (13).

Eine Verordnung von Antihistaminika ist laut Punkt 6 der Anlage I der Arzneimittelrichtlinie des G-BA nur zur Behandlung bei persistierender AR mit schwerwiegender Symptomatik, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist, möglich. Wohingegen intranasale Glukokortikoide laut Punkt 21 zur Behandlung bei persistierender AR mit schwerwiegender Symptomatik verordnet werden können. Damit ermöglicht der G-BA zunächst die Verordnungsfähigkeit der intranasalen Glukokortikoiden und erst wenn diese keine ausreichende Wirksamkeit zeigen, werden zusätzlich Antihistaminika bzw. alternativ die Fixkombination aus intranasalem Glukokortikoid und intranasalem Antihistaminikum verordnungsfähig. Eine Unterscheidung zwischen oralen und intranasalen Antihistaminika erfolgt hierbei nicht (13).

Trotz der Vorgaben der Anlage I der Arzneimittelrichtlinie des G-BA besteht die Wahrscheinlichkeit, dass einige Ärzte aufgrund des Verordnungsausschlusses nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V keine Arzneimittel zu Lasten der GKV verordnen, wenn OTC-Alternativen vorhanden sind. Hinzu kommen Patienten, die erst gar keinen Arzt aufsuchen. Es ist daher davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl der prävalenten und inzidenten Patienten im Anwendungsgebiet keine Verordnung von Olopatadin/Mometason erhalten wird, sondern sich selbst mit einer Kombination aus den Einzelpräparaten von Antihistaminika und Glukokortikoiden aus OTC-Produkten versorgen wird. Daher erfolgte wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben die Ableitung der Zielpopulation maßgeblich über die Verschreibungen und nicht über die Diagnosen.

Die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellte GKV-Routinedatenanalyse macht deutlich, dass weniger als jeder sechste AR-Patient (15 %), der im Jahr 2020 zum Arzt gegangen ist und eine AR-Diagnose erhalten hat, dann auch eine Verschreibung eines intranasalen Glukokortikoids oder eines Antihistaminikums oder der einzigen bisher verfügbaren Fixkombination aus Glukokortikoid und Antihistaminikum (Fluticason/Azelastin (Dymista®)) erhalten hat (14). Lediglich ein Anteil von 2,6 % der AR-Patienten in der GKV-Routinedatenanalyse hat eine Kombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem Antihistaminikum (freie oder Fixkombination Dymista®) verschrieben bekommen. Diese Patienten wurden als Zielpopulation für Ryaltris® definiert (Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4).

Weitere Einflüsse auf die Jahrestherapiekosten

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer Verschreibung für eine Kombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem Antihistaminikum, wurde in der GKV-Routinedatenanalyse die Fixkombination Dymista® verschrieben. Demnach wurden hochgerechnet auf die Gesamtzahl GKV-Versicherter in der deutschen Bevölkerung 86.296 AR-Patienten in Deutschland im Jahr 2020 zu Lasten der GKV mit Dymista® behandelt.

Auf Basis der Umsätze von Dymista[®], die im Jahr 2019 bei ca. 6,9 Millionen € pro Jahr lagen (15) und Jahrestherapiekosten von 421,70 € bei einer ganzjährigen Behandlung (siehe Abschnitt 3.3.5), würden sich ca. 16.362 Patienten ergeben, die tatsächlich Verordnungen zu Lasten der GKV erhalten. Die Diskrepanz dieser Patientenzahlen zu den AR-Patienten in der GKV-Routinedatenanalyse zeigt, dass die Therapiekosten berechnet mit der Annahme einer ganzjährigen Behandlung eine deutliche Überschätzung darstellen. Es ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet nicht ganzjährig behandelt wird, sondern eine bis wenige Verschreibungen während der Pollensaison erhält. Gestützt wird diese Annahme durch die Daten der GKV-Routinedatenanalyse, die weiterhin gezeigt, dass ca. 70 % der Patienten an einer saisonalen AR leiden, die insbesondere durch Pollen ausgelöst wird (14). Im Gegensatz zur perennialen (persistierenden) AR, die z. B. durch Milben verursacht wird, tritt die saisonale AR nicht das ganze Jahr auf, sodass keine ganzjährige Behandlung notwendig ist. Gemäß Literaturangaben wird davon ausgegangen, dass ungefähr 20 % der Patienten mit AR eine intermittierende Form, 40 % Mischformen und weitere ca. 40 % eine persistierende Form aufweisen (16, 17).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in Abschnitt 3.3 dargestellte Kostenberechnung basiert auf einer Online-Abfrage der Lauer-Taxe[®] (Stand: 08.09.2022) (3). Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung wurden aus den Fachinformationen von Olopatadin/Mometason (Ryaltris[®]) und Azelastin/Fluticason (Dymista[®]) entnommen (1, 2). Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf zwei Nachkommastellen gerundet (18).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. *Fachinformation: Ryaltris[®] 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juli 2022]*. 2022.
2. Viatris Healthcare GmbH. *Fachinformation: Dymista[®] Nasenspray, 137 Mikrogramm/50 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juni 2022]*. 2022.
3. LAUER-FISCHER GmbH. *LAUER-TAXE[®] Online 4.0 (Datenstand: 01.09.2022) 2022*; [accessed 08.09.2022]. Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
4. BMJV. Bundesministerium der Justiz. *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482; zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 7. November 2022) § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer*. 2022.
5. BMJV. Bundesministerium der Justiz. *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482; zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 7. November 2022) § 130 Rabatt*. 2022.
6. Bjermer L, Westman M, Holmstrom M, Wickman MC. *The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option*. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:24.
7. Bernstein JA. *Azelastrine hydrochloride: a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability*. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2441-52.
8. Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH. *Fachinformation: Vividrin Azelastin 1 mg/ml Nasenspray, Lösung [Stand: August 2020]*. 2020.
9. Klimek L, Sperl A. *Allergische Rhinitis: Der Trend geht zu topischen Therapeutika*. *Deutsches Ärzteblatt*. 2015;112(40):18.
10. Biermann J, Merk H, Wehrmann W, Klimek L, Wasem J. *Allergische Erkrankungen der Atemwege – Ergebnisse einer umfassenden Patientenkohorte in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung*. *Allergo Journal*. 2013;22(366-373).
11. Glenmark Pharmaceuticals Ltd. *Clinical Study Report (GSP301-PoC) - A Single-Center, Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Parallel-Group, Comparative Environmental Exposure Chamber (EEC) Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed Dose Combination (FDC) Products of Olopatadine Hydrochloride and Mometasone Furoate Nasal Spray as Compared to the FDC of Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate Nasal Spray, Olopatadine Nasal Spray, and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis*. 2015.
12. Glenmark Specialty SA. *Clinical Study Report (GSP301-303) - A Double-Blind, Randomized, Parallelgroup Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of a Fixed Dose Combination GSP 301 Nasal Spray Compared With Two Placebo Nasal Spray Formulations In Subjects (Aged 12 Years And Older) With Perennial Allergic Rhinitis (PAR)*. 2018.

13. 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)*. 2022.
14. 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.
15. IGES. Institut für Gesundheits- und Sozialforschung. *Arzneimittel-Atlas. R01 Rhinologika. Verbrauch. Die bedeutendsten Mittel zur Anwendung in der Nase*. 2020; [accessed 08.09.2022]. Available from: <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/r01-rhinologika/top-10/>.
16. Klimek L. *Allergische Rhinitis – Diagnostik und Therapieoptionen*. Drug Res (Stuttg). 2020;70(S 01):S7-S9.
17. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop G, World Health O. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
18. Glenmark Arzneimittel GmbH. *Berechnung der Jahrestherapiekosten von Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis*. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind der Fachinformation von Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) entnommen (Stand: Juli 2022) (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Es sind keine Anforderungen an die Diagnostik in der Fachinformation enthalten.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Es sind keine Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals in der Fachinformation enthalten.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Haltbarkeit von Ryaltris beträgt 3 Jahre. Nach Anbruch verkürzt sich dieser Zeitraum auf 2 Monate. Das Produkt darf nicht eingefroren werden. Die Flasche sollte nach der deklarierten Anzahl von Sprühstößen oder 2 Monate nach Anbruch verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist dabei entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Ryaltris® wird zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis angewendet. Es sind keine Anforderungen an die maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation enthalten.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Ryaltris® ist nur zur nasalen Anwendung bestimmt.

Vor der ersten Anwendung muss das Behältnis gut geschüttelt und die Dosierpumpe 6-mal betätigt werden (bis ein gleichmäßiger Sprühnebel abgegeben wird). Wird die Dosierpumpe über mindestens 14 Tage nicht verwendet, ist vor der nächsten Anwendung ein erneutes Vorbereiten durch 2-maliges Pumpen erforderlich, bis ein gleichmäßiger Sprühnebel abgegeben wird.

Vor jedem Gebrauch ist das Behältnis mindestens 10 Sekunden lang zu schütteln. Nach jeder Anwendung des Sprays wird die Sprühdüse mit einem sauberen Taschentuch oder Papiertuch vorsichtig abgewischt und die Schutzkappe wieder aufgesetzt, um ein Verstopfen der Sprühdüse zu vermeiden. Die Flasche sollte nach der deklarierten Anzahl von Sprühstößen oder 2 Monate nach Anbruch verworfen werden.

Dosierung

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren beträgt die übliche empfohlene Dosis zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends).

Ryaltris[®] wird nicht zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurden. Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für ältere Patienten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Es liegen keine Daten von Patienten mit Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion vor. Aufgrund der Resorption, Metabolisierung und Elimination der Wirkstoffe ist allerdings nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung bei diesen Patientengruppen erforderlich ist.

Überdosierung

Bei nasaler Anwendung sind keine Überdosierungsreaktionen zu erwarten. Zu einer Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme liegen beim Menschen keine Daten vor. Die Inhalation oder Einnahme zu hoher Kortikosteroid-Dosen kann zur Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achsenfunktion führen. Spezifische Antidote für die Wirkstoffe von Ryaltris[®] sind nicht bekannt. Bei einer Überdosierung sollte der Patient entsprechend überwacht und mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

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.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Lokale nasale Wirkungen

Nach intranasaler Applikation von Antihistaminika wurde über Nasengeschwüre und Perforationen der Nasenscheidewand berichtet. Nach intranasaler Applikation von Kortikosteroiden wurde über Perforationen der Nasenscheidewand berichtet. Patienten, die eine mehrmonatige oder längere Therapie mit Ryaltris[®] erhalten, sollten in regelmäßigen Abständen auf etwaige Veränderungen der Nasenschleimhaut untersucht werden. Die Anwendung von Ryaltris[®] wird beim Vorliegen einer Perforation der Nasenscheidewand nicht empfohlen.

Nach intranasaler Applikation von Antihistaminika und Kortikosteroiden wurde über Epistaxis berichtet.

In klinischen Studien mit intranasal angewendetem Mometasonfuroat kam es zur Entwicklung lokalisierter Infektionen der Nase und des Rachenraumes mit *Candida albicans*. Entwickelt sich eine solche Infektion, kann eine angemessene lokale Therapie sowie das Absetzen der Behandlung mit Ryaltris[®] erforderlich werden. Patienten, die eine mehrmonatige oder längere Therapie mit Ryaltris[®] erhalten, sollten in regelmäßigen Abständen auf Hinweise für eine Candida-Infektion oder sonstige Anzeichen unerwünschter Wirkungen auf die Nasenschleimhaut untersucht werden.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen (einschließlich intranasalen) Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Abklärung möglicher Ursachen der Sehstörungen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach intranasaler Anwendung von Mometasonfuroat-Monohydrat und Olopatadinhydrochlorid können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Giemen auftreten. Kommt es zu solchen Reaktionen, ist Ryaltris[®] abzusetzen.

Immunsuppression

Personen, die Wirkstoffe anwenden, welche das Immunsystem unterdrücken, wie z. B. Kortikosteroide, sind für Infektionen anfälliger als Gesunde. Windpocken und Masern beispielsweise können bei entsprechend anfälligen Kindern oder Erwachsenen, die Kortikosteroide erhalten, schwerwiegender oder sogar tödlich verlaufen. Bei Kindern oder Erwachsenen, welche diese Erkrankungen nicht durchgemacht haben bzw. über keinen angemessenen Impfschutz verfügen, ist auf Expositionsvermeidung besonders zu achten. Wie sich die Dosierung und die Art und Dauer der Anwendung von Kortikosteroiden auf das Risiko der Entwicklung einer disseminierten Infektion auswirken, ist nicht bekannt.

Kortikosteroide sind, wenn überhaupt, mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Tuberkulose des Respirationstrakts, bei Patienten mit unbehandelten lokalen oder systemischen Pilzinfektionen oder bakteriellen Infektionen, systemischen Virusinfektionen oder parasitären Infektionen sowie bei Patienten mit Herpes simplex des Auges, da die Gefahr einer Verschlechterung dieser Infektionen besteht.

Systemische Wirkungen der Kortikosteroide

Mögliche systemische Wirkungen schließen Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom ein, und seltener Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorische Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern).

Eine Behandlung mit höheren als den empfohlenen intranasalen Steroid-Dosierungen oder die Anwendung der empfohlenen Dosierungen bei anfälligen Personen kann zu systemischen Kortikosteroid-Wirkungen wie Hyperkortizismus und Suppression der Nebennierenfunktion führen. Kommt es zu solchen Veränderungen, ist Ryaltris[®] entsprechend dem anerkannten Vorgehen beim Absetzen einer oralen Kortikosteroid-Therapie langsam auszuschleichen. Die gleichzeitige Anwendung intranasaler Kortikosteroide zusammen mit weiteren inhalativen Kortikosteroiden könnte das Risiko für Anzeichen oder Symptome von Hyperkortizismus und/oder einer Unterdrückung der HPA-Achsenfunktion erhöhen. Wenn es Hinweise für eine Überschreitung der empfohlenen Dosierung gibt, sollte in Stresssituationen oder vor geplanten Operationen eine zusätzliche systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Die Umstellung von einem systemischen auf ein topisches Kortikosteroid kann mit Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz verbunden sein, und bei manchen Patienten kann es zu Entzugserscheinungen (z. B. Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, Erschöpfung und Depression) kommen. Patienten, die bisher längerfristig mit einem systemischen Kortikosteroid behandelt wurden und auf ein topisches Kortikosteroid umgestellt werden, sollten auf das Auftreten einer akuten Nebenniereninsuffizienz in Stresssituationen sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit Asthma oder anderen Erkrankungen, die eine Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden erfordern, kann eine zu rasche Reduktion der systemischen Kortikosteroid-Dosierung zu einer starken Verschlechterung der Symptomatik führen.

Somnolenz

Wie andere Antihistaminika kann Olopatadin bei manchen Patienten bei systemischer Resorption Somnolenz hervorrufen. Die Patienten sollten angewiesen werden, nach der Anwendung von Ryaltris[®] auf gefährliche Tätigkeiten, welche ihr uneingeschränktes Reaktions- und motorisches Koordinationsvermögen erfordern, wie z. B. das Bedienen von Maschinen und das Führen von Kraftfahrzeugen, zu verzichten. Die gleichzeitige Anwendung von Ryaltris[®] und Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Substanzen sollte vermieden werden, da es sonst zu einer weiteren Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens und der Leistungsfähigkeit des zentralen Nervensystems kommen kann. In klinischen Studien wurde nach der Anwendung von Ryaltris[®] über Somnolenz berichtet.

Antihistaminerge Wirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Olopatadin (z. B. in Augentropfen) oder anderen nasal, okulär oder oral applizierten Antihistaminika kann das Risiko für unerwünschte antihistaminerge Wirkungen erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, regelmäßig die Körpergröße von Kindern zu kontrollieren, die eine längerfristige Behandlung mit einem nasal anzuwendenden Kortikosteroid erhalten. Bei Wachstumsverzögerungen sollte die Therapie mit dem Ziel überprüft werden, die Dosierung des nasal anzuwendenden Kortikosteroids wenn möglich auf die niedrigste Dosierung zu reduzieren, die noch eine effektive Kontrolle der Symptome gewährleistet. Zudem ist die Überweisung des Patienten an einen Kinderarzt zu erwägen.

Schwangerschaft

Sowohl bei Mometasonfuroat als auch bei Olopatadin liegen bisher keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben nach systemischer Gabe eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Ryaltris[®] sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen für die Mutter jedwedem potenziellen Risiko für die Mutter, den Fetus bzw. das Kind rechtfertigt. Kinder, die von Müttern geboren werden, die während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden, sollten sorgfältig bezüglich Hypoadrenalismus beobachtet werden.

Stillzeit

Für Mometasonfuroat ist nicht bekannt, ob es beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Olopatadin hingegen zeigen die zur Verfügung stehenden tierexperimentellen Daten nach oraler Gabe eine Ausscheidung in die Milch. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ryaltris[®] verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Ryaltris[®] zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen nur begrenzte Daten zur Fertilität vor. Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung von Mometasonfuroat auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, aber keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt. Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung von Olopatadin auf die 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.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Mit Ryaltris[®] wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass jegliche bei kombinierter Anwendung von Olopatadin und Mometasonfuroat zu beobachtenden Arzneimittelwechselwirkungen den bei Anwendung als Einzelsubstanzen auftretenden entsprechen, da bei kombinierter Anwendung keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Olopatadin und Mometasonfuroat zu beobachten war.

Zwischen Olopatadin und anderen Arzneimitteln ist nicht mit Wechselwirkungen zu rechnen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Mometasonfuroat und CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Cobicistat-haltiger Präparate, ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da Ryaltris[®] über ein dezentrales Verfahren zugelassen wurde, wurde die folgende Beschreibung aus dem Abschlussbericht SE/H/2040/01/DC mit Stand 13. April 2021 entnommen (2).

Bedingungen für die Abgabe des Arzneimittels

Das Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.

Sonstige Bedingungen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels

Der Zulassungsinhaber muss den ersten regelmäßigen periodischen Bericht zur Aktualisierung der Sicherheit (*Periodic Safety Update Reports*, PSURs) für dieses Arzneimittel innerhalb von 12 Monaten nach der Zulassung vorlegen.

Darüber hinaus soll der Zulassungsinhaber das europäische Internetportal für Arzneimittel kontinuierlich prüfen, ob der Wirkstoff in die Liste der in der Union festgelegten Stichtage (*List of European Union reference dates*, EURD-Liste) aufgenommen wurde. Falls ja, müssen die PSURs nach der Veröffentlichung in der EURD-Liste gemäß den in der EURD-Liste festgelegten Anforderungen eingereicht werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt V („*Risk Minimisation Measures*“) des Risk Management Plans (RMP) sind in Tabelle 6, Abschnitt V.1 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst (3). Diese Angaben sind in Tabelle 3-19 dargestellt. Für die durch die Behandlung entstehenden Risiken werden ausschließlich routinemäßige risikominimierende Maßnahmen empfohlen, sodass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden.

Tabelle 3-19: Risk Management Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
keine	

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken	
keine	
Fehlende Informationen	
Verwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinemäßige Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit • Packungsbeilage Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von Ryaltris® beachten? - Schwangerschaft und Stillzeit <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p>Ryaltris® sollte während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht angewendet werden. Kinder, die von Müttern geboren werden, die während der Schwangerschaft mit Kortikosteroiden behandelt wurden, sollten sorgfältig bezüglich Hypoadrenalismus beobachtet werden.</p> <p><i>Stillen</i></p> <p>Die zur Verfügung stehenden tierexperimentellen Daten haben nach oraler Gabe von Olopatadin eine Ausscheidung in die Milch gezeigt. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Packungsbeilage Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von Ryaltris® beachten? - Schwangerschaft und Stillzeit <p>Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.</p> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Packungsgröße: Erhältlich in einer manuellen Nasenspray-Flasche mit Dosierfunktion. <ul style="list-style-type: none"> 1 Flasche mit 9 g Suspension in 20-ml-Flaschen (56 Sprühstöße), 1 Flasche mit 18 g Suspension in 20-ml-Flaschen (120 Sprühstöße) 1 Flasche mit 29 g Suspension in 30-ml-Flaschen (240 Sprühstöße). <p>Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.</p> • Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament.
Quelle: RMP 2020 (3)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die Fachinformation von Olopatadin/Mometason (Ryaltris[®]), der RMP für Olopatadin/Mometason (Ryaltris[®]) und der Final Assessment Report der Swedish Medical Products Agency verwendet (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. *Fachinformation: Ryaltris[®] 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juli 2022].* 2022.
2. Läkemedelsverket (Swedish Medical Products Agency). *Decentralised Procedure. RMS Day 210 Final Assessment Report. Overview. Ryaltris (mometasone furoate, olopatadine).* SE/H/2040/01/DC. 2021.
3. Glenmark Pharmaceuticals Ltd. *Risk Management Plan (RMP) - RYALTRIS Nasal Spray (Olopatadine hydrochloride, Mometasone furoate).* 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Untersuchung der Nasenschleimhaut auf etwaige Veränderungen	„Patienten, die eine mehrmonatige oder längere Therapie mit Ryaltris® erhalten, sollten in regelmäßigen Abständen auf etwaige Veränderungen der Nasenschleimhaut untersucht werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	Ja
2	Untersuchung der Nasenschleimhaut auf Candida-Infektion	„Patienten, die eine mehrmonatige oder längere Therapie mit Ryaltris erhalten, sollten in regelmäßigen Abständen auf Hinweise für eine Candida-Infektion oder sonstige Anzeichen unerwünschter Wirkungen auf die Nasenschleimhaut untersucht werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Juli 2022 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog: Q4 2022 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Fachinformation: Ryaltris® 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juli 2022]. 2022.
2. KBV. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 4. Quartal 2022]. 2022.