

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olopatadin/Mometason (Ryaltris®)

Glenmark Arzneimittel GmbH
als Vertreter der Berlin-Chemie AG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	30
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	64
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	87
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	88
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	91

4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	92
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	113
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	126
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	136
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	138
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	139
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	139
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	139
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	139
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	140
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	140
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	142
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	142
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	142
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	142
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	143
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	144
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	144
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	145
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	145
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	145
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	146
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	146
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	146
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	147
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	147
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	148
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	148
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	149
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	157
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	158
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	158
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	158
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	158
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	158
4.6	Referenzliste.....	160
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		164
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		170

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	173
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	174
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	178
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	199
Anhang 4-G : Ergänzende Informationen	225

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason (GSP301-PoC).....	17
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	26
Tabelle 4-3: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	35
Tabelle 4-4: Demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-6: 4-Punkte-Skala zur Bewertung der Schwere nasaler und okulärer Symptome in der Studie GSP301-PoC	38
Tabelle 4-7: 4-Punkte-Skala zur Bewertung der Schwere okulärer Symptome in der Studie GSP301-306	41
Tabelle 4-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie GSP301-303	49
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-15: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Interventionen ^a – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-16: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Studienpopulationen ^a – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GSP301-PoC	73
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GSP301-306 (supportive Darstellung).....	74
Tabelle 4-18: Inhalt des Studien-Kits für jeden Behandlungsarm	78
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87

Tabelle 4-21: Operationalisierung von TNSS.....	92
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TNSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des iTNSS-Wertes von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des individuellen iNSS zu „Juckreiz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des individuellen iNSS zu „Rhinorrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des individuellen iNSS zu „Niesen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des individuellen iNSS zu „nasale Obstruktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des iTNSS-Wertes von <i>Baseline</i> über den 14-tägigen Behandlungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-29: Operationalisierung von TOSS.....	104
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TOSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des iTOSS-Wertes von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des rTOSS-Wertes von <i>Baseline</i> über den 14-tägigen Behandlungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-33: Operationalisierung von TSS.....	110
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des iTSS-Wertes von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-36: Operationalisierung von EEC-QoLQ.....	113
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EEC-QoLQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-38: Ergebnisse für EEC-QoLQ (post-EEC) zu „ <i>Global Assessment</i> “ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-39: Ergebnisse für EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „nicht-nasal/-okulär“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-40: Ergebnisse für EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „praktische Probleme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-41: Ergebnisse für EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „emotional“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-42: Operationalisierung von RQLQ.....	123

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für RQLQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-44: Ergebnisse für RQLQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-45: Operationalisierung von UE	126
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-47: Ergebnisse für UE – Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-48: Ergebnisse UE – Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE – Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-50: Ergebnisse UE – Jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	137
Tabelle 4-52: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	138
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	140
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	140
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	140
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	141
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	141
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	143
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	144
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	144
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	144
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	146
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	147
Tabelle 4-64: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason (GSP301-PoC).....	150
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	157

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GSP301-PoC.....	178
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GSP301-306	189
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GSP301-PoC	200
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GSP301-306	203
Tabelle 4-70: Auflistung nicht erlaubter Begleitmedikamente in der Studie GSP301-PoC ..	225

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Verbesserungen des (A) durchschnittlichen rTNSS-Werts und (B) durchschnittlichen iTNSS-Werts von Olopatadin/Mometason im Vergleich zu Placebo (pH 3,7) über 52 Behandlungswochen (FAS).....	50
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 4-4: Patientenfluss in der Studie GSP301-PoC	80
Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie GSP301-306.....	84
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf des mittleren iTNSS-Werts von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf des mittleren individuellen iNSS zu „Juckreiz“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf des mittleren individuellen iNSS zu „Rhinorrhoe“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf des mittleren individuellen iNSS zu „Niesen“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf des mittleren individuellen iNSS zu „nasale Obstruktion“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf des mittleren iTOSS-Werts von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf des mittleren iTSS-Werts von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „Global Assessment“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „nicht-nasal/-okulär“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „praktische Probleme“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „emotional“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Abbildung 4-17: Patientenfluss in der Studie GSP301-PoC	188
Abbildung 4-18: Patientenfluss in der Studie GSP301-306.....	198

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AG	Aktiengesellschaft
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
AR	Allergische Rhinitis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	beziehungsweise
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A4	Cytochrom P ₄₅₀ 3A4
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EEC	Umweltexpositions-kammer <i>Environmental Exposure Chamber</i>
EEC-QoLQ	<i>EEC-Rhinoconjunctivitis Quality-of-Life Questionnaire</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur <i>European Medicines Agency</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
etc.	<i>et cetera</i>
et al.	<i>et alia</i>
EU	Europäische Union
EU CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDC	<i>Fixed Dose Combination</i>
GATAQ	<i>Global Assessment of Tolerability and Acceptability Questionnaire</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IgE	Immunglobulin E
Inc.	<i>Incorporated</i>
inkl.	inklusive
iNSS	<i>instantaneous Nasal Symptoms Score</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iTNSS	<i>instantaneous Total Nasal Symptoms Score</i>
iTOSS	<i>instantaneous Total Ocular Symptom Score</i>
iTSS	<i>instantaneous Total Symptom Score</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
km	Kilometer
LASIK	Laser-assistierte <i>in situ</i> Keratomileusis
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS	<i>Least Square</i>
m ³	Kubikmeter
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
max.	maximal
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
µg	Mikrogramm
min	Minute
Min	Minimum
mind.	mindestens
mITT	modifizierte ITT
mm	Millimeter

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
n	Analysestichprobenumfang
N	Anzahl der Elemente in der Grundgesamtheit
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NE	nicht errechnet
Nr.	Nummer
NSS	<i>Nasal Symptoms Score</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OTC	<i>Over the Counter</i>
PoC	<i>Proof of Concept</i>
PP-Population	<i>Per-Protocol Population</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RQLQ	<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>
RQLQ-TOTAL	RQLQ - <i>standardized activity total score</i>
RR	Relatives Risiko
rTNSS	<i>reflective Total Nasal Symptoms Score</i>
rTOSS	<i>reflective Total Ocular Symptom Score</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SAR	saisonale AR
SD	Standardabweichung <i>Standarddeviation</i>
SE	Standardfehler <i>Standard Error</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes UE
TNSS	<i>Total Nasal Symptoms Score</i>
TOSS	<i>Total Ocular Symptom Score</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
u. a.	unter anderem
TSS	<i>Total Symptoms Score</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	<i>versus</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation <i>World Health Organisation</i>
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason (Ryaltris®). Olopatadin/Mometason wird angewendet für die Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis (AR) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (1).

Die Fixkombination aus Olopatadin/Mometason wurde am 17.11.2021 über ein dezentrales Zulassungsverfahren durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen (2) und ist gemäß Kapitel 5 § 2 Absatz 1 Satz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) einer Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu unterziehen, da die Anwendungsgebiete der einzelnen Wirkstoffe zumindest teilweise nicht mit dem Anwendungsgebiet der Fixkombination identisch sind (3, 4). So ist das Monopräparat Mometason für die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahren zur symptomatischen Behandlung einer saisonalen allergischen oder perennialen Rhinitis indiziert (5), wohingegen das Monopräparat Olopatadin zur Behandlung okulärer Anzeichen und Symptome der saisonalen allergischen Konjunktivitis zugelassen ist (6).

Die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA im Beratungsgespräch (2021-B-055) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum (7).

Für die Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte klinische Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) herangezogen, die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liefern.

Datenquellen

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zVT werden die Daten der Studie GSP301-PoC, einer fünfarmigen, doppelblinden RCT der Phase II (*Proof of Concept* Studie) herangezogen. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Dosierungen der Fixkombination aus Olopatadinhydrochlorid und Mometasonfuroat (Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) oder Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg)) im Vergleich zu der Fixkombination aus Azelastinhydrochlorid (137 µg) und Fluticason (50 µg) (Dymista®) bzw. dem Monopräparat Olopatadinhydrochlorid (665 µg) (Patanase®) oder Placebo bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit saisonaler AR, die zum *Screening* mindestens mäßig ausgeprägte Nasensymptomen einer AR aufwiesen (8).

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur der Interventionsarm mit der Fixkombination aus Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) (im Folgenden kurz als Olopatadin/Mometason bezeichnet) und der Kontrollarm mit der Fixkombination aus Azelastinhydrochlorid (137 µg) und Fluticason (50 µg) (im Folgenden kurz als Azelastin/Fluticason bezeichnet) bewertungsrelevant, da sie die zugelassene Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels gemäß Fachinformation bzw. die vom G-BA benannte zVT abbilden. Dabei entspricht die in der Studie verwendete Dosis von 665 µg Olopatadinhydrochlorid einer Dosis von 600 µg Olopatadin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason (9, 10).

Zusätzlich zur Studie GSP301-PoC werden supportiv die Ergebnisse der Studie GSP301-306 dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine zweiarmige, offene RCT der Phase III. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Fixkombination aus Mometasonfuroat und Olopatadinhydrochlorid (Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) im Vergleich zur Fixkombination aus Azelastinhydrochlorid und Mometasonfuroat (Azelastinhydrochlorid (140 µg) / Mometason (50 µg)) (im Folgenden kurz als Azelastin/Mometason bezeichnet) bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit saisonaler AR, die zum *Screening* mindestens mäßig ausgeprägte Nasensymptomen einer AR aufwiesen (11).

Die Fixkombination aus Azelastin/Mometason (Momat Rino Advance[®]) bildet prinzipiell die vom G-BA benannte zVT der Kombination aus einem intranasalen Glukokortikoid mit einem intranasalen Antihistaminikum ab. Allerdings ist Momat Rino Advance[®], dass für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert ist, in Deutschland nicht zugelassen und wird maßgeblich in Russland vertrieben (12). Aufgrund des fehlenden Zulassungsstatus der Fixkombination aus Azelastin/Mometason wird die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und nur supportiv im Dossier präsentiert.

Die Studien GSP301-PoC und GSP301-306 umfassen jeweils eine 14-tägige Behandlungsperiode, wodurch eine Bewertung der akuten Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR durch die Fixkombination aus Olopatadin/Mometason ermöglicht wird (7). Ergänzend wird für die Beschreibung der Langzeitbehandlung von AR-Patienten mit Olopatadin/Mometason eine 52-wöchige RCT zur Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich gegenüber Placebo in Abschnitt 4.2.5.2 berichtet.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier nur die Ergebnisse der Studie GSP301-PoC herangezogen, da sie direkte Evidenz gegenüber der vom G-BA benannten zVT liefert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps formuliert. Studien wurden nach definierten Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen (Tabelle 4-2).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der im Dossier dargestellten Studien wurde gemäß den vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der VerfO des G-BAs bewertet. Die Methodik und Auswahl der dargelegten Analysen sowie deren Ergebnisse basieren auf einem Abgleich der Studienprotokolle mit den Studienberichten und den Statistischen Analyseplänen (8-11, 13, 14).

Das Verzerrungspotential wurde anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des verblindeten, randomisierten Studiendesigns und der Abwesenheit sonstiger verzerrender Aspekte ist das Verzerrungspotenzials der Studie GSP301-PoC als *niedrig* einzustufen. Demgegenüber handelt es sich bei der supportiv dargestellten Studie GSP301-306 um eine unverblindete RCT. Das Ausmaß des durch das offene Studiendesign gegebenen Verzerrungspotenzials wurde auf Endpunktebene bewertet und insbesondere im Hinblick auf die patientenberichteten Endpunkte als *hoch* eingestuft.

Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (Abschnitt 4.2.5.2).

Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben. Der jeweilige Patientenfluss wurde in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E).

Basierend auf der Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird die qualitative Ergebnissicherheit der Studie GSP301-PoC, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, als *hoch* eingestuft. Da die Bewertung von Olopatadin/Mometason auf Basis einer RCT mit hoher Ergebnissicherheit durchgeführt wird, entspricht die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen einem Hinweis (15).

Synthese von Ergebnissen

Die Ergebnisse werden den in der VerfO des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR erfolgt anhand der Studie GSP301-PoC.

Die in der Studie GSP301-PoC untersuchte Studienpopulation wird über die Zielpopulation (Population gemäß Zulassung) abgedeckt. Die nachfolgend dargestellten Studienergebnisse der Studie GSP301-PoC zur Wirksamkeit und Sicherheit der Akutbehandlung mit Olopatadin/Mometason sind somit geeignet für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen (Tabelle 4-1). Die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens wird in diesem Zusammenhang als Hinweis eingestuft.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason (GSP301-PoC)

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

Endpunkt	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
„nicht-nasal/-okulär“	-1,048 [-4,533; 2,436]; 0,5519 -0,14 [-0,60; 0,32]	
„praktische Probleme“	-0,784 [-2,181; 0,614]; 0,2687 -0,26 [-0,73; 0,20]	
„emotional“	-1,201 [-2,686; 0,284]; 0,1117 0,26 [-0,20; 0,73]	
Sicherheit^c		
RR [95 %-KI]; p-Wert^d		
Gesamtraten		
Jegliche UE	0,89 [0,37; 2,04]; 0,7816	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Milde UE	0,89 [0,37; 2,04]; 0,7816	
Moderate UE	keine Ereignisse	
Schwere UE	keine Ereignisse	
SUE	keine Ereignisse	
UE, die zum Therapieabbruch führten	keine Ereignisse	
UE, die zum Tod führten	keine Ereignisse	
UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm		
SOC „Erkrankungen des Nervensystems“	1,20 [0,40; 3,58]; 0,7432	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
PT „Kopfschmerz“	1,33 [0,32; 5,54]; >0,9999	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<p>a: Analysepopulation: ITT-Population. b: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen. c: Analysepopulation: <i>Safety</i>-Population. d: Das RR (inkl. 95 %-KI) wurde nach Altman, 1991 berechnet. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests bestimmt. Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

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

Morbidität

Total Nasal Symptoms Score (TNSS) und individuelle Nasal Symptoms Scores (NSS)

Die AR ist, als symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nase infolge einer Allergenexposition, durch klinische Symptome wie Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe und nasale Obstruktion gekennzeichnet (17-19). Diese Leitsymptome der AR stellen eine relevante Belastung für den Patienten dar. In der Studie GSP301-PoC wurde die Schwere der Leitsymptome der AR anhand des TNSS und der individuellen NSS während einer Exposition mit Ambrosia-Pollen in einer Umweltexpositions-kammer (*Environmental Exposure Chamber*, EEC) erhoben. Der TNSS besteht aus einem aufsummierten Wert (Gesamtwert, maximal zwölf Punkte) der vier individuellen Bewertungsskalen zu den nasalen Symptomen „nasale Obstruktion“, „Niesen“, „Juckreiz“, und „Rhinorrhoe“ (NSS, jeweils von null bis drei Punkten), wobei ein höherer Wert eine stärkere Symptombelastung bedeutet. In der Studie GSP301-PoC sollten die Patienten Angaben zu ihrer momentanen Symptomatik machen (*instantaneous* TNSS; iTNSS).

Sowohl im Olopatadin/Mometason-Arm als auch im Azelastin/Fluticason-Arm trat an Tag 15 eine Verbesserung der nasalen Symptomatik gemessen anhand des iTNSS gegenüber *Baseline* auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -1,088 [-2,456; 0,281]; p = 0,1180; Hedges'g [95 %-KI] = -0,37 [-0,84; 0,09]) (Tabelle 4-1).

Auch hinsichtlich der Ergebnisse zu den individuellen NSS-Werten zu „Juckreiz“, „Rhinorrhoe“, „Niesen“ und „nasale Obstruktion“ lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor (Tabelle 4-1).

Total Ocular Symptom Score (TOSS)

Neben den nasalen Symptomen leiden Patienten mit AR häufig unter okulären Symptomen wie Augenjucken, Augentränen und Konjunktivitis. Durch die Erfassung der Schwere der Symptome „Augenjucken/Augenbrennen“, „tränennde Augen“ und „Augenrötung“ lässt der TOSS Rückschlüsse auf die okuläre Symptomlast des Patienten zu, wobei ein höherer Wert auf der Bewertungsskala eine stärkere Symptombelastung bedeutet. In der Studie GSP301-PoC sollten die Patienten Angaben zu ihrer momentanen Symptomatik machen (*instantaneous* TOSS; iTOSS).

In beiden Behandlungsarmen wiesen die Patienten an Tag 15 gegenüber der *Baseline* eine geringere Belastung durch okuläre Symptome gemessen anhand des iTOSS auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Olopatadin/Mometason-Arm und dem Azelastin/Fluticason-Arm (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,547 [-1,553; 0,459]; p = 0,2832; Hedges'g [95 %-KI] = -0,25 [-0,72; 0,21]) (Tabelle 4-1).

Total Symptoms Score (TSS)

Der *instantaneous Total Symptom Score* (iTSS) stellt die Summe aus den Bewertungsskalen zu den nasalen Symptomen und den Bewertungsskalen der okulären Symptome dar (iTNSS plus iTOSS).

In der Studie GSP301-PoC konnte an Tag 15 im Vergleich zur *Baseline* sowohl im Olopatadin/Mometason-Arm als auch im Azelastin/Fluticason-Arm eine geringere Belastung durch nasale und okuläre Symptome anhand des iTSS festgestellt werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -1,616 [-3,865; 0,633]; $p = 0,1571$; Hedges'g [95 %-KI] = -0,34 [-0,80; 0,13]) (Tabelle 4-1).

Gesamtschau Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität zeigte sich in der Studie GSP301-PoC ein vergleichbarer Nutzen von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. Mit beiden Behandlungen konnte nach 14-tägiger Verabreichung die Schwere der nasalen und okulären Symptome der AR verringert werden. Für alle erhobenen Bewertungsskalen des TNSS, TOSS und TSS zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Olopatadin/Mometason. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der Studie GSP301-PoC gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Absatz 7 **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason** gegenüber der zVT in der Nutzendimension Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptome einer AR haben vielfältige Auswirkungen auf die Patienten, beispielsweise auf das Sozialleben, die schulische Leistungsfähigkeit und die Arbeitsproduktivität (18, 20). Insbesondere durch die Störung des nächtlichen Schlafes aufgrund der eingeschränkten Nasenatmung, leiden viele Patienten auch tagsüber unter Müdigkeit oder sind leicht reizbar oder emotional belastet (21). In der Studie GSP301-PoC wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patientenberichteten Fragebogens *EEC-Rhinoconjunctivitis Quality-of-Life Questionnaire* (EEC-QoLQ) erhoben, der neben dem „*Global Assessment*“ auch die drei Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“ umfasst. Ein niedrigerer Wert in einer der Bewertungsskalen ist mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden.

Sowohl im Olopatadin/Mometason-Arm als auch im Azelastin/Fluticason-Arm zeigte sich an Tag 15 eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des „*Global Assessment*“ des EEC-QoLQ im Vergleich zur *Baseline*. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag nicht vor (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,043 [-0,837; 0,750]; $p = 0,9138$; Hedges'g = -0,03 [-0,49; 0,44]).

Auch hinsichtlich der Ergebnisse zu den EEC-QoLQ-Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“ lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor (Tabelle 4-1).

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Studie GSP301-PoC ein vergleichbarer Nutzen von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. Mit beiden Behandlungen konnte nach 14-tägiger Verabreichung eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu *Baseline* erreicht werden. Für alle erhobenen Domänen und das „*Global Assessment*“ des EEC-QoLQ zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Olopatadin/Mometason. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der Studie GSP301-PoC gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason** gegenüber der zVT in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit

Während der Studie GSP301-PoC traten bei 22,2 % der Patienten im Olopatadin/Mometason-Arm und bei 25,0 % der Patienten im Azelastin/Fluticason-Arm mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI] = 0,89 [0,37; 2,04]; p = 0,7816) (Tabelle 4-1).

In beiden Behandlungsarmen traten ausschließlich milde UE auf. Es wurden keine moderaten UE, schweren UE, schwerwiegenden UE (SUE), UE, die zum Therapieabbruch führten oder UE, die zum Tod führten, in einem der Behandlungsarme berichtet (Tabelle 4-1).

Lediglich UE der Systemorganklasse (SOC) nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) „Erkrankungen des Nervensystems“ und des zugehörigen *Preferred Terms* (PT) nach MedDRA „Kopfschmerz“ traten mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich weder für die UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR [95 %-KI] = 1,20 [0,40; 3,58]; p = 0,7432) noch für den zugehörigen PT „Kopfschmerz“ (RR [95 %-KI] = 1,33 [0,32; 5,54]; p > 0,9999) (Tabelle 4-1).

Gesamtschau Sicherheit

In der Nutzendimension Sicherheit zeigte sich in der Studie GSP301-PoC ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. In beiden Behandlungsarmen traten während der 14-tägigen Behandlungsphase nur wenige und ausschließlich milde UE auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason hinsichtlich des Auftretens von UE. Insgesamt ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der Studie GSP301-PoC gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason** gegenüber der zVT in der Nutzendimension Sicherheit.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Für die Akutbehandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR mit Olopatadin/Mometason lässt sich somit basierend auf der Studie GSP301-PoC eine gute und mit der bereits verfügbaren Fixkombination aus Azelastin/Mometason vergleichbare Wirksamkeit sowie eine gute Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung feststellen. Mit der Studie GSP301-PoC liegt ein Vergleich von Olopatadin/Mometason gegenüber der einzigen zugelassenen und verfügbaren Kombination aus einem intranasalen und einem intranasalen Antihistaminikum mit evidenz-basierter Wirksamkeit und Sicherheit vor (22, 23).

Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Akutbehandlung von AR-Symptomen mit Olopatadin/Mometason wurde zudem in der supportiv in Abschnitt 4.3.1 dargestellten 14-tägigen Studie GSP301-306 gegenüber der in Deutschland nicht zugelassenen Fixkombination aus Azelastin/Mometason nachgewiesen. Darüber hinaus bestätigt die supportiv in Abschnitt 4.2.5.2 berichtete 52-wöchige, placebokontrollierte Studie GSP301-303 das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Olopatadin/Mometason in der Langzeitbehandlung von persistierenden AR-Symptomen.

Mit der Etablierung von Olopatadin/Mometason im deutschen Versorgungskontext ist somit eine relevante Erweiterung des evidenz-basierten Therapiespektrums (in Form einer therapeutischen Alternative zu der zugelassenen Fixkombination Azelastin/Fluticason mit anderen Wirk- und Inhaltsstoffen) für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR zu erwarten.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason (Ryaltris®) für die Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (1).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird gemäß § 5 Absatz 3 der VerfO auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz durchgeführt (3). Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die Studie GSP301-PoC sowie unterstützend die Studie GSP301-306 herangezogen. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1).

Patientenpopulation

Die für die Nutzenbewertung betrachtete Patientenpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR. Hierbei handelt es sich um das gemäß Fachinformation zugelassene Anwendungsgebiet (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens ist die in Deutschland zugelassene und in der Fachinformation beschriebene Behandlung mit der Fixkombination aus Olopatadin und Mometason in Form eines Nasensprays (Olopatadin/Mometason). Gemäß Fachinformation beträgt die übliche empfohlene Dosis für die Behandlung mit Olopatadin/Mometason zweimal täglich (morgens und abends) zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch. Dabei enthält eine aus dem Nasenstück freigesetzte Dosis 25 µg Mometasonfuroat (als Mometasonfuroat-Monohydrat) und 600 µg Olopatadin (als Olopatadinhydrochlorid) (1).

Sowohl in der Studie GSP301-PoC als auch in der unterstützend dargestellten Studie GSP301-306 erfolgte die Behandlung mit der Fixkombination aus Olopatadin und Mometason in Form eines Nasensprays. Über einen Zeitraum von zwei Wochen wurden im Rahmen der Studien zweimal täglich (morgens und abends) zwei Sprühstöße des Nasensprays in jedes Nasenloch verabreicht. Die abgegebene Dosis des Nasensprays betrug jeweils 665 µg Olopatadinhydrochlorid (dies entspricht einer Dosis von 600 µg Olopatadin) und 25 µg Mometasonfuroat (9, 10).

Vergleichstherapie

Die im vorliegenden Dossier verwendete Vergleichstherapie umfasste eine Fixkombination aus einem intranasalen Glukokortikoid und einem intranasalen Antihistaminikum und entspricht somit der vom G-BA festgelegten zVT (7).

In der Studie GSP301-PoC erfolgte der Vergleich gegenüber der in Deutschland zugelassenen Fixkombination aus dem Antihistaminikum Azelastin und dem Glukokortikoid Fluticason in Form eines Nasensprays (Dymista®). Über einen Zeitraum von zwei Wochen wurde in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Fachinformation zweimal täglich (morgens und abends) ein Sprühstoß des Nasensprays in jedes Nasenloch verabreicht (24). Die abgegebene Dosis des Nasensprays betrug 137 µg Azelastinhydrochlorid und 50 µg Fluticasonpropionat (dies entspricht einer Dosis von 125 µg Azelastin) (10).

In der unterstützend dargestellten Studie GSP301-306 erfolgte der Vergleich gegenüber der in Deutschland nicht zugelassenen Fixkombination aus dem Antihistaminikum Azelastin und dem Glukokortikoid Mometason in Form eines Nasensprays (Momat Rino Advance®). Über einen Zeitraum von zwei Wochen wurde zweimal täglich (morgens und abends) ein Sprühstoß des Nasensprays in jedes Nasenloch verabreicht. Die abgegebene Dosis des Nasensprays betrug 140 µg Azelastinhydrochlorid und 50 µg Mometasonfuroat (9).

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason gemäß § 35a Absatz 1 SGB V erfolgte in allen Nutzendimensionen anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte (25):

Mortalität

- dargestellt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit

Morbidität

- Mittlere Veränderung im *Total Nasal Symptoms Score* (TNSS) von *Baseline* zu Tag 15
- Mittlere Veränderung im *Total Ocular Symptom Score* (TOSS) von *Baseline* zu Tag 15
- Mittlere Veränderung im *Total Symptoms Score* (TSS) von *Baseline* zu Tag 15
- Mittlere Veränderung in den individuellen Subskalen „Juckreiz“, „Rhinorrhoe“, „Niesen“ und „nasale Obstruktion“ des *Nasal Symptoms Score* (NSS) von *Baseline* zu Tag 15

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Mittlere Veränderung im „*Global Assessment*“ des EEC-QoLQ von *Baseline* zu Tag 15
- Mittlere Veränderung in den Skalen „nicht-nasale/-okuläre Symptome“, „praktische Probleme“, „emotional“ des EEC-QoLQ von *Baseline* zu Tag 15

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Todesfälle

Studientypen

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die Studie GSP301-PoC sowie unterstützend die Studie GSP301-306 herangezogen.

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine fünfarmige, doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Phase II (*Proof of Concept*) Studie. Die Behandlungsdauer betrug 14 Tage. Die Studie wurde außerhalb der Allergiesaison durchgeführt. Zur Auslösung der allergischen Symptome erfolgte eine Exposition mit Ambrosia-Pollen in einer EEC mit einer durchschnittlichen Konzentration von etwa 3.500 ± 500 Partikeln/m³.

Bei der unterstützend dargestellten Studie GSP301-306 handelt es sich um eine multizentrische, zweiarmige, offene, kontrollierte, randomisierte Phase III Studie. Die Behandlungsdauer betrug 14 Tage.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Identifikation bewertungsrelevanter Studien im Anwendungsgebiet wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps formuliert (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Die Kombination aus Olopatadin und Mometason in Form eines Nasensprays wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR	abweichende Population	Population gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Nasenspray mit einer aus dem Nasenstück freigesetzten Dosis von 600 µg Olopatadin und 25 µg Mometason: zweimal täglich (morgens und abends) zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch	andere Intervention oder abweichende Dosierung	Intervention gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	intranasales Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum	abweichende Vergleichstherapie	Vergleichstherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem G-BA-Beratungsgespräch (7)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 des SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 der VerfO des G-BA (3)
Studientyp	RCT	keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 der VerfO des G-BA (3)
Studiendauer	keine Einschränkung	-	bei der AR handelt es sich um eine Erkrankung mit patientenindividuell unterschiedlicher Dauer der Symptomausprägung und Therapiebedürftigkeit, sodass eine Mindestdauer nicht praktikabel ist
Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht in englischer oder deutscher Sprache, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	Erfüllung der Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) werden im Rahmen einer Studienregistersuche ebenfalls berücksichtigt. Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche Ovid[®] durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE[®] und EMBASE[®] der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter eingesetzt (26). In MEDLINE[®] wurde zudem der Cochrane Filter für RCT verwendet (27). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben und die Ergebnisse der Suche in Abbildung 4-3 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und *World Health Organisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal* (www.who.int/ictip) sowie das Arzneimittelinformationssystem (AMIce, <https://portal.dimdi.de>) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medicines Agency (EMA)*, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien mit der Intervention Olopatadin/Mometason durchsucht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BAs hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht.

Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt und relevante Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-12 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In einem zweiten Schritt wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und erneut anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (Abschnitt 4.3.1.1.5).

Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

Die in den Registersuchen identifizierten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt wurden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wurde das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, wurden in einem zweiten Schritt Studieninformationen aus den relevanten Dokumenten des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Für die Bewertung des Verzerrungspotentials wurden die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und behandelnden Personen berücksichtigt. Zudem wurde geprüft, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Statistischen Analyseplan (SAP), im Studienprotokoll, im Studienbericht, in den Studienregistern und in der Studienpublikation abgeglichen. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie der Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des *Intention-to-Treat* (ITT)-Prinzips, zur Prüfung auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert. Für die Ableitung des medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason wird die Studie GSP301-PoC und unterstützend die Studie GSP301-306 herangezogen.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* oder *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten, vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz für jeden vordefinierten Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ableiten zu können (Tabelle 4-3) (15).

Tabelle 4-3: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			Gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-
a: Zur Erläuterung des Begriffs siehe IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 (Abschnitt 3.1.4 B). Quelle: IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 (15). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Die Informationen der eingeschlossenen Studie GSP301-PoC und der unterstützend dargestellten Studie GSP301-306 wurden anhand der Items 2b bis 14 des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements 2010 (28) in Anhang 4-E beschrieben. Dabei erfolgten Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Patienten, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Patienten, Aufnahme/Rekrutierung).

Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4-14, Tabelle 4-15, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die Studie GSP301-PoC sowie unterstützend die Studie GSP301-306 herangezogen.

Patientencharakteristika

Für die Studie GSP301-PoC und für die unterstützend dargestellte Studie GSP301-306 wurden die in Tabelle 4-4 aufgeführten Patientencharakteristika betrachtet.

Tabelle 4-4: Demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	GSP301-PoC	GSP301-306
Demografische Charakteristika		
Geschlecht	x	x
Alter	x	x
Abstammung	x	x
Ethnizität	x	-
Gewicht	x	-
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Hautpricktest	x	-
TNSS zu <i>Baseline</i> ^a	x	x
TOSS zu <i>Baseline</i> ^a	x	x
a: Die Werte basieren auf den <i>Baseline</i> -Auswertungen im Rahmen der Wirksamkeitsanalyse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Olopatadin/Mometason wurden die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	GSP301-PoC	GSP301-306
Mortalität		
Todesfälle	- ^a	- ^a
Morbidität		
Mittlere Veränderung des TNSS-Wertes	x ^b	x ^b
Mittlere Veränderung der individuellen NSS-Werte „Juckreiz“, „Rhinorrhoe“, „Niesen“ und „nasale Obstruktion“	x ^b	-
Mittlere Veränderung des TOSS-Wertes	x ^b	x ^c
Mittlere Veränderung des TSS-Wertes	x ^b	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Mittlere Veränderung des „Global Assessment“-Wertes des EEC-QoLQ	x	-
Mittlere Veränderung in den Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“ des EEC-QoLQ	x	-
Mittlere Veränderung des „RQLQ-TOTAL“-Wertes des RQLQ	-	x

Studie	GSP301-PoC	GSP301-306
Sicherheit		
UE	x	x
Todesfälle	x	x
a: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte in den Studien GSP301-PoC und GSP301-306 im Rahmen der Sicherheitsanalysen und wird im vorliegenden Dossier für die Nutzendimension Sicherheit dargestellt. b: Die Erhebung der Symptomschwere erfolgte unmittelbar (momentane Symptomschwere zum Zeitpunkt der Erfassung). c: Die Erhebung der Symptomschwere erfolgte als rückblickender Wert (Symptomschwere über die letzten zwölf Stunden vor dem Zeitpunkt der Erfassung). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien GSP301-PoC und GSP301-306 im Rahmen der Sicherheitsanalysen erfasst und werden im vorliegenden Dossier für die Nutzendimension Sicherheit dargestellt.

Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität werden nasale und okuläre Symptome der AR über die patientenberichteten Fragebögen TNSS (inklusive der individuellen NSS) und TOSS sowie die Kombination aus TNSS und TOSS (TSS) dargestellt.

Die Schwere der Symptome wird dabei auf einer 4-Punkte-Skala vom Patienten bewertet und in ein Tagebuch eingetragen. In Tabelle 4-6 ist die Einteilung der 4-Punkte-Skala für die Erhebung der nasalen und okulären Symptome im TNSS und TOSS für die Studie GSP301-PoC dargestellt. Für die Studie GSP301-306 wurde die in Tabelle 4-6 dargestellte 4-Punkte-Skala für den TNSS verwendet und für den TOSS gemäß Tabelle 4-7 abgeändert.

Tabelle 4-6: 4-Punkte-Skala zur Bewertung der Schwere nasaler und okulärer Symptome in der Studie GSP301-PoC

Score	Intensität	Beschreibung
0	nicht vorhanden	keine Zeichen/Symptome ersichtlich
1	mild	Zeichen/Symptome deutlich vorhanden, jedoch minimale Wahrnehmung, leicht zu tolerieren
2	moderat	eindeutige Wahrnehmung der Zeichen/Symptome, die störend, aber tolerierbar sind
3	schwer	schwer zu tolerierende Zeichen/Symptome, die Alltagsaktivitäten und/oder Schlaf stören
Quelle: Studienbericht zu GSP301-PoC (8), FDA 2018 (29) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Erhebung der Schwere nasaler und okulärer Symptome kann jeweils unmittelbar (momentane Symptomschwere zum Zeitpunkt der Erfassung) oder als rückblickender Wert (Symptomschwere über die letzten zwölf Stunden vor dem Zeitpunkt der Erfassung) erfolgen. In der Studie GSP301-PoC erfassten die Patienten ihre momentanen Symptome außerhalb der Allergiesaison zu vordefinierten Zeitpunkten vor und während der Exposition mit Ambrosia-Pollen in einer EEC. In der Studie GSP301-306 erfassten die Patienten ihre Symptome während der Allergiesaison über die letzten zwölf Stunden als rückblickenden Wert, für den TNSS erfolgte zudem die Erfassung der momentanen Symptome.

TNSS

Operationalisierung und Validierung

Der patientenberichtete Fragebogen TNSS ist ein Standardinstrument zur Erhebung der nasalen Symptome einer AR und eine akzeptierte Methode, um die allergische Reaktion auf ein Allergen zu erfassen (30). Der TNSS wird als ein bewährtes Messinstrument in klinischen Studien zur Bestimmung der Symptomschwere der AR, der durch die AR verursachten Auswirkungen auf den Patienten sowie der Wirksamkeit von Behandlungen herangezogen (29-33). Der TNSS besteht aus einem aufsummierten Wert, welcher anhand patientenberichteter Bewertungsskalen zur Schwere der vier nasalen Symptome „nasale Obstruktion“, „Niesen“, „Juckreiz“, und „Rhinorrhoe“ erhoben wird. Die Beurteilung der Symptomschwere erfolgt auf Basis der in Tabelle 4-6 dargestellten 4-Punkte-Skala für jede der Bewertungsskalen. Aufsummiert ist für den TNSS somit ein Wert von bis zu 12 Punkten möglich. Neben dem Gesamtwert (TNSS) können die Werte der vier individuellen Symptomskalen (NSS) auch einzeln betrachtet werden. Der ermittelte Gesamtwert des TNSS wird gemeinsam mit dem Wert des individuellen NSS „nasale Obstruktion“ zur Beurteilung der Schwere der AR im Rahmen der Einschlusskriterien verwendet.

Die Erhebung des TNSS erfolgte in der Studie GSP301-PoC zu den Visiten 2, 3, 4 und 5. Zur Visite 2 (*Priming*-Visite vor Behandlungsbeginn) an Tag -1 sowie zur Visite 4 (*Priming*-Visite nach Behandlung) an Tag 14 sollten die Patienten die Fragebögen eine Stunde vor Allergenexposition in der EEC sowie alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung ausfüllen. Zur Visite 3 (Randomisierungsvisite) an Tag 1 sollten die Patienten noch vor Erhalt der ersten Studienmedikation ihre Symptome sowohl vor der EEC-Sitzung als auch alle 30 min während der EEC-Sitzung anhand der TNSS Bewertungsskalen festhalten. Nach sechs Stunden EEC-Sitzung wurden die Patienten randomisiert und erhielten ihre erste zugeteilte Behandlung, anschließend wurde die Allergenexposition in der EEC für weitere vier Stunden fortgeführt. Die Symptome wurden jeweils direkt vor der Behandlung und zu Minute 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 und Stunde 1 nach Behandlung sowie nachfolgend alle 30 min bis zum Ende der EEC-Sitzung erhoben. Zur Visite 5 (Abschlussvisite) an Tag 15 erfolgte die Erhebung der Symptome vor der EEC-Sitzung ohne vorherige Behandlung mit der Studienmedikation sowie alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung. Die Patienten sollten dabei jeweils Angaben zu ihrer momentanen Symptomatik machen (iTNSS).

Für die Studie GSP301-PoC wird die mittlere Veränderung von *Baseline* zu Tag 15 für den Gesamtwert des iTNSS sowie für die individuellen iNSS-Werte „nasale Obstruktion“, „Niesen“, „Juckreiz“, und „Rhinorrhoe“ dargestellt. Dabei wird der Mittelwert der Erhebungen der momentanen Symptomschwere während der sechsstündigen Allergenexposition in der EEC an Tag 15 mit dem Mittelwert der Erhebungen zu *Baseline* an Tag 1 (Visite 3) während der ersten sechs Stunden Allergenexposition in der EEC (vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) verglichen.

In der Studie GSP301-306 erfolgte die Erhebung zur momentanen Symptomatik des TNSS (iTNSS) über die 14-tägige Behandlungsperiode täglich am Morgen und am Abend. Der Mittelwert der beiden iTNSS-Werte wurde als täglicher iTNSS-Wert berechnet. Im Dossier wird die Veränderung von *Baseline* des täglichen iTNSS-Wert über den 14-tägigen Behandlungszeitraum supportiv betrachtet.

Patientenrelevanz

Der TNSS ist ein klinisch relevanter Fragebogen, über den die Symptomatik der Patienten mit AR bestimmt werden kann. Die AR geht mit den Leitsymptomen Juckreiz, Niesen, klarer Rhinorrhoe (Absonderung von Nasensekret) und nasaler Obstruktion einher (19). Hierdurch zeichnet sich eine hohe Krankheitslast seitens des Patienten ab. Damit eine Therapie diese Krankheitslast reduzieren kann, ist die Bestimmung der Symptome, der Beschwerden und des Schweregrades im Rahmen der AR unerlässlich. Mittels des TNSS kann ein Rückschluss auf die Krankheitslast des Patienten sowie auf den Schweregrad der Erkrankung gezogen werden, indem die Schwere der Leitsymptome der AR abgefragt wird. Daher werden der TNSS und seine vier individuellen NSS für die vorliegende Indikation als patientenrelevant angesehen. Auch der G-BA erachtet die krankheitsbedingten Symptome Rhinorrhoe, nasale Obstruktion/Schwellung, nasaler Juckreiz und Niesreiz in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Olopatadin/Mometason (2021-B-055) als patientenrelevant (7).

TOSS

Operationalisierung und Validierung

Der patientenberichtete Fragebogen TOSS setzt sich zusammen aus den Symptomen „Augenjucken/Augenbrennen“, „tränenende Augen“ und „Augenrötung“. Die Schwere der okulären Symptome wurde in der Studie GSP301-PoC gemäß Tabelle 4-6 vom Patienten beurteilt. In der Studie GSP301-306 fand die Bewertung auf Basis der in Tabelle 4-7 dargestellten 4-Punkte-Skala statt.

Tabelle 4-7: 4-Punkte-Skala zur Bewertung der Schwere okulärer Symptome in der Studie GSP301-306

Score	Intensität	Beschreibung
Augenrötung		
0	nicht vorhanden	keine Augenrötung
1	mild	leicht geweitete Blutgefäße und leichte Augenrötung (rosafarben) verglichen mit dem Normalzustand
2	moderat	eine ausgeprägtere Erweiterung der Blutgefäße und Augenrötung verglichen mit dem Normalzustand
3	schwer	eine höhere Anzahl deutlich geweiteter Blutgefäße und deutliche Augenrötung verglichen mit dem Normalzustand
Augenjucken und -tränen		
0	nicht vorhanden	keine Symptome
1	mild	milde Symptome, die bemerkbar sind, aber zu keiner Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten führen
2	moderat	Symptome, die etwas störend sind und Alltagsaktivitäten und/oder nächtlichen Schlaf geringfügig stören
3	schwer	Störende Symptome, die Alltagsaktivitäten und/oder nächtlichen Schlaf stören
Quelle: Studienbericht zu GSP301-306 (9)		

Die Erhebungszeitpunkte des TOSS waren in der Studie GSP301-PoC identisch zu denen, die für den TNSS beschrieben wurden. Die Patienten machten dabei jeweils Angaben zu ihrer momentanen Symptomatik (iTOSS). Im Dossier wird die mittlere Veränderung des iTOSS-Wertes von *Baseline* zu Tag 15 dargestellt. Dabei wird der Mittelwert der Erhebungen der momentanen Symptomschwere während der sechsstündigen Allergenexposition in der EEC an Tag 15 mit dem Mittelwert der Erhebungen zu *Baseline* an Tag 1 (Visite 3) während der ersten sechs Stunden Allergenexposition in der EEC (vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) verglichen.

Für die Studie GSP301-306 wird der tägliche TOSS-Wert der rückblickend über die letzten zwölf Stunden (*reflective* TOSS; rTOSS) erhobenen Symptomschwere an Tag 15 mit der *Baseline* verglichen. In der Studie GSP301-306 erfolgte die Erhebung des rTOSS über die 14-tägige Behandlungsperiode täglich am Morgen und am Abend rückblickend für die letzten 12 Stunden. Der Mittelwert der beiden rTOSS-Werte wurde als täglicher rTOSS-Wert berechnet. Im Dossier wird die Veränderung von *Baseline* des täglichen rTOSS-Wert über den 14-tägigen Behandlungszeitraum supportiv betrachtet.

Patientenrelevanz

Neben den nasalen Symptomen kommt es bei der AR häufig zu okulären Symptomen wie Augenjucken, Augentränen und Konjunktivitis. Durch die Erfassung der Schwere der Symptome „Augenjucken/Augenbrennen“, „trärende Augen“ und „Augenrötung“ lässt der TOSS Rückschlüsse auf die okuläre Symptomlast des Patienten zu, so dass sich hierdurch eine Patientenrelevanz dieses Endpunktes abzeichnet. Patientenberichtete Symptome werden generell als patientenrelevant angesehen.

TSS

Operationalisierung und Validierung

Der TSS wurde in der Studie GSP301-PoC als die Summe der vier individuellen NSS-Werte und der drei Werte der individuellen okulären Symptome (iTNSS plus iTOSS) berechnet. Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt mittlere Veränderung des TSS-Werts von *Baseline* zu Tag 15 dargestellt. Weitere Informationen sind der Beschreibung der Fragebögen TNSS und TOSS zu entnehmen. In der Studie GSP301-306 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz wurde bereits einzeln für die Fragebögen TNSS und TOSS beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie GSP301-PoC über den spezifisch für die EEC entwickelten, patientenberichteten Fragebogen EEC-QoLQ abgebildet. In der Studie GSP301-306, ohne Verwendung einer EEC, wurde der patientenberichtete Fragebogen *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire - standardized activity total score* (RQLQ-TOTAL) verwendet.

EEC-QoLQ und RQLQ-TOTAL

Operationalisierung und Validierung

Der patientenberichtete Fragebogen EEC-QoLQ wurde spezifisch für das EEC entwickelt. Der Fragebogen wurde jeweils vor und nach der Exposition mit Ambrosia-Pollen kurz vor Ende der EEC-Sitzung (post EEC) vom Patienten ausgefüllt. Die Version des Fragebogens, die vor dem EEC verwendet wird, setzt sich aus den drei Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“ zusammen. Jede Domäne besteht aus mehreren Fragen, die vom Patienten auf einer Skala von null bis sechs beurteilt werden. Dabei wird für die Domänen „nicht-nasal/-okulär“ und „praktische Probleme“ vom Patienten beurteilt, wie störend die Symptome auf einer Skala von nicht störend = 0 bis extrem störend = 6 sind. Für die Domäne „nicht-nasal/-okulär“ werden dafür die Symptome „Lethargie“, „Kopfschmerzen“, „Übelkeit“, „Husten“, „Durst oder Austrocknung“, „Schluckbeschwerden“, „verminderte Produktivität“, „generelle körperliche Schmerzen“, „verstopfte Ohren und/oder Ohrgeräusche“ und „Gefühl der körperlichen Erschöpfung“ betrachtet.

Für die Domäne „praktische Probleme“ werden die Symptome „Bedürfnis, die Nase/Augen zu reiben“ und „Bedürfnis die Nase zu schnäuzen“ betrachtet. Mittels der Domäne „emotional“ wird beurteilt, wie viel der Zeit, seit dem Eintreten in die EEC, die Symptome „Unruhe“, „Reizbarkeit“ oder „Konzentrationsmangel“ vom Patienten wahrgenommen wurden. Die Skala reicht hier von nie = 0 bis die ganze Zeit = 6. Die Version des Fragebogens, die nach dem EEC eingesetzt wird, enthält zusätzlich zu den drei Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“, und „emotional“ die Domäne „Global Assessment“. Im „Global Assessment“ werden die Symptome und Emotionen insgesamt seit Beginn der EEC-Sitzung vom Patienten auf einer Skala von sehr viel besser = 0 bis sehr viel schlechter = 6 bewertet. Die Erhebung des EEC-QoLQ erfolgt in der Studie GSP301-PoC jeweils zu den Visiten 2 und 4 vor der EEC-Sitzung und kurz vor Beendigung der EEC-Sitzung (post EEC) sowie zu den Visiten 3 und 5 kurz vor Beendigung der EEC-Sitzung (post EEC). Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung im EEC-QoLQ (post EEC) von *Baseline* zu Tag 15 für die Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“, „emotional“ und „Global Assessment“ dargestellt.

Der patientenberichtete, standardisierte validierte Fragebogen RQLQ ist ein etabliertes, reliables Messinstrument, das 28 Fragen in sieben Domänen (Aktivitätseinschränkung, Schlafprobleme, nasale Symptome, okuläre Symptome, nicht-nasale/okuläre Symptome, praktische Probleme, emotionale Funktion) umfasst (34-36). Die Betroffenen bewerten für jede Frage auf einer 7-Punkte-Skala wie stark sie durch die Rhinokonjunktivitis in der vorangegangenen Woche gestört wurden (0 = gar nicht bis 6 = schwer). Der Gesamtwert des RQLQ-TOTAL ergibt sich aus dem Mittelwert der Antworten aller 28 Fragen und wurde in der Studie GSP301-306 zur Visite 1 (Tag 1) und Visite 3 (Tag 15) ermittelt. Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des RQLQ-TOTAL von der *Baseline* gegenüber Tag 15 unterstützend dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Symptome der AR können für die Betroffenen eine starke Belastung im Alltag bedeuten und mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden sein. Neben den primären Symptomen wie Niesen, Juckreiz, klarer Rhinorrhoe und nasaler Obstruktion leiden Patienten mit AR häufig unter sekundären Symptomen wie Schlafstörungen, Müdigkeit, Depressionen, was zu einer verminderten Produktivität bei der Arbeit oder in der Schule führen kann (19, 21, 37). Die über die Fragebögen EEC-QoLQ und RQLQ-TOTAL erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Sicherheit

Operationalisierung und Validierung

Der Endpunkt Sicherheit wurde in den hier zugrundeliegenden Studien nach internationalen Standards der guten klinischen Praxis im Rahmen der Studiendokumentation erhoben und anhand der letzten Version des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 16.1) zusammengefasst.

Ein UE ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis oder eine Verschlechterung eines zuvor vorliegenden medizinischen Zustands eines Studienteilnehmers, der ein Medikament erhält, aber bei welchem kein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung bestehen muss. Ein UE kann demnach jedes ungünstige und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder eine Erkrankung, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels (Prüfpräparates) in Verbindung gebracht wird, unabhängig davon, ob es mit der Einnahme des Prüfpräparates zusammenhängt, sein.

Ein SUE ist definiert als UE, das:

- zum Tod führen kann,
- lebensbedrohlich ist,
- eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erfordert,
- zu einer andauernden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit führt,
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler ist,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt, das den Patienten gefährdet oder eine Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Die Einteilung der UE nach Schweregrad ist für die Studie GSP301-PoC wie folgt definiert:

- Mild: Leicht zu tolerierendes UE, das minimale oder keine Behandlung benötigt, die Alltagsaktivitäten des Patienten nicht beeinträchtigt und leichtes Unwohlsein hervorrufen kann.
- Moderat: UE, das auf niedrigem Niveau zu Unannehmlichkeiten oder Sorge bezüglich der therapeutischen Maßnahmen führt, die Alltagsaktivitäten des Patienten etwas beeinträchtigt und etwas störendes Unwohlsein hervorrufen kann.
- Schwer: UE, das eine Unfähigkeit verursacht, seiner Alltagsaktivitäten nachzugehen, das eine systemische medikamentöse Therapie oder andere Behandlung notwendig machen, nicht tolerierbares Unwohlsein oder nicht tolerierbare Schmerzen verursachen und den Betroffenen außer Gefecht setzen kann.

Da in der Studie GSP301-PoC durch die Exposition der Patienten mit Ambrosia-Pollen in der EEC die Symptome einer AR artifiziell induziert wurden, wurden AR-Symptome, die während der EEC-Sitzungen auftreten, gemäß Studienprotokoll nicht als UE gewertet.

In der Studie GSP301-306 erfolgte die Einteilung nach Schweregrad nach den folgenden Kriterien:

- Mild: UE verursacht vorübergehendes Unwohlsein und hat keinen deutlichen Einfluss auf den Patienten. UE verschwindet von selbst oder benötigt minimale therapeutische Intervention.

- **Moderat:** UE verursacht begrenzt Funktionsbeeinträchtigungen und benötigt therapeutische Intervention. UE verschwindet ohne Folgeerscheinungen.
- **Schwer:** UE, führt zu merklichen Funktionsbeeinträchtigungen und verursacht eine zeitweise Unfähigkeit den Alltagsaktivitäten nachzugehen, UE führt zu Folgeerscheinungen, die eine therapeutische Intervention (einschließlich Langzeit) benötigen.

Im vorliegenden Dossier werden für die Studie GSP301-PoC und für die unterstützend dargestellte Studie GSP301-306 die Gesamtraten zu jeglichen UE, SUE, UE nach Schweregrad, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE, die zum Tod führten, darstellt. Zusätzlich werden für beide Studien jegliche UE differenziert nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, deskriptiv beschrieben. Für SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, werden zusätzlich die Effektunterschiede zwischen den Behandlungsarmen berichtet. SUE und schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten, UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind und UE, die zum Therapieabbruch führten, lagen für beide dargestellten Studien nicht vor.

Patientenrelevanz

UE sind per definitionem ein patientenrelevanter Endpunkt. Das Auftreten eines UE kann zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen. Dies kann mit einer Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen. Durch das Auftreten von UE kann die Lebensqualität eines Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigt werden. Sie dienen u. a. zum Nachweis eines möglichen Therapienutzens.

Analysepopulationen

Studie GSP301-PoC

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens eine Untersuchung zur Wirksamkeit während der Behandlungsphase absolviert haben. Alle im Dossier dargestellten Analysen in der Nutzendimension Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren auf der ITT-Population.

Die *Safety*-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und war Grundlage für alle Analysen in der Nutzendimension Sicherheit.

Studie GSP301-306

Die modifizierte ITT (mITT)-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine Untersuchung zum primären Endpunkt nach der *Baseline* absolviert haben. Alle im Dossier dargestellten Analysen in der Nutzendimension Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren auf der mITT-Population.

Die *Safety*-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben und war Grundlage für alle Analysen in der Nutzendimension Sicherheit.

Statistische Methodik

Studie GSP301-PoC

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika zur *Baseline* wurden für jede Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum und kategorische Daten mittels Häufigkeits- und Prozentangabe dargestellt.

Endpunkte der Nutzendimension Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität des vorliegenden Dossiers werden kontinuierliche Daten zu den Fragebögen TNSS, TOSS, TSS und EEC-QoLQ dargestellt.

Der TNSS wurde berechnet als die Summe der vier individuellen NSS. Falls zwei oder mehr individuelle NSS fehlten, wurde der TNSS als fehlend gewertet.

Der TOSS wurde berechnet als die Summe der Werte der drei individuellen okulären Symptome. Falls zwei oder mehr der Werte der individuellen Symptome fehlten, wurde der TOSS als fehlend gewertet.

Der TSS wurde berechnet als die Summe der vier individuellen NSS-Werte und der drei Werte der individuellen okulären Symptome (TNSS plus TOSS). Falls entweder der TNSS oder der TOSS oder drei oder mehr der nasalen/okulären Symptome fehlten, wurde der TSS als fehlend gewertet.

Für den EEC-QoLQ wurde für jede Domäne die Summe der Symptomwerte berechnet.

Gemäß des SAPs waren alle statistischen Analysen kontinuierlicher Daten zweiseitig mit dem Typ-1-Fehler auf 5 %-Niveau. Zum Vergleich von Behandlungsgruppen erfolgte eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der *Baseline* als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung von der *Baseline* mit Standardabweichung gegenüber den definierten Visiten dargestellt. Weiterhin wird für den Vergleich der mittleren Veränderung von der *Baseline* gegenüber der Visite 5 der *Least Square (LS)-Mean* des Behandlungsunterschieds zusammen mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall und dem p-Wert dargestellt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen. Zur Einordnung der klinischen Relevanz erfolgt weiterhin die Angabe des Hedges'g mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall.

Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit

In der Nutzendimension Sicherheit werden Patienten mit UE mittels Häufigkeits- und Prozentangabe dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf Basis binärer Daten mittels *Odds Ratio* (OR), Relativem Risiko (RR) und der absoluten Risikoreduktion oder Risikodifferenz (RD), jeweils mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und zweiseitigem p-Wert auf 5 %-Niveau. Das OR und RR inklusive zugehörigem 95 %-KI wurden nach Altman, 1991 berechnet. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests bestimmt.

Studie GSP301-306

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika zur *Baseline* wurden für jede Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum und kategoriale Daten mittels Häufigkeits- und Prozentangabe dargestellt.

Endpunkte der Nutzendimension Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität des vorliegenden Dossiers werden ergänzend kontinuierliche Daten zu den Fragebögen TNSS, TOSS und RQLQ-TOTAL der Studie GSP301-306 gezeigt.

Der TNSS wurde berechnet als die Summe der vier individuellen NSS sowie der TOSS als die Summe der Werte der drei individuellen okulären Symptome. Der RQLQ-TOTAL stellt den Gesamtwert des RQLQ-Fragebogens dar und berechnet sich aus dem Mittelwert der Antworten aller 28 Fragen.

Alle statistischen Analysen waren, sofern nicht anders spezifiziert, zweiseitig mit dem Typ-1-Fehler auf 5 %-Niveau. Für die Berechnung der im Dossier dargestellten Veränderung von *Baseline* über den 14-tägigen Behandlungszeitraum sowie für die Berechnung der Zwischenarmunterschiede wurde ein *Mixed Model Repeated Measures* (MMRM)-Modell adjustiert für die Studienmedikation, das Studienzentrum, den Studientag und dem *Baseline*-Wert als Kovariaten und der Behandlung zum Studientag als Interaktion verwendet.

Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit

In der Nutzendimension Sicherheit werden Patienten mit UE mittels Häufigkeits- und Prozentangabe dargestellt. Weiterhin erfolgt ein Vergleich der Häufigkeiten in den Behandlungsgruppen mittels Fishers Exaktem Test.

Studie GSP301-303

Sowohl in der bewertungsrelevanten Studie GSP301-PoC als auch in der supportiv berichteten Studie GSP301-306 betrug die Behandlungsdauer 14 Tage. Diese Behandlungsdauer ermöglicht eine Bewertung der akuten Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR (7). Patienten mit persistierenden mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen bei AR, bei denen eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, fallen ebenfalls in das Anwendungsgebiet von Olopatadin/Mometason und wurden im Rahmen der 52-wöchigen placebokontrollierten Studie GSP301-303 untersucht (38).

Da es sich bei der Studie GSP301-303 um eine placebokontrollierte Studie handelt und kein Vergleich gegenüber der vom G-BA benannten zVT durchgeführt wurde, werden die Ergebnisse der Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason herangezogen, sondern nur unterstützend berichtet. Dafür werden im Folgenden die Ergebnisse der Studie GSP301-303 zusammen beschrieben.

Das Ziel der Studie GSP301-303 war der Vergleich der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Olopatadin/Mometason gegenüber Placebo bei Patienten mit persistierender (perennial) AR über 52 Wochen. Dafür waren zwölf Visiten an den Studienzentren geplant. Nach der *Screening*-Visite (Visite 1) durchliefen Patienten, die alle Auswahlkriterien der Studie erfüllten, eine einfach verblindete *Run-In-Phase* von sieben bis zehn Tagen. Nach Abschluss der *Run-In-Phase* wurden die Patienten, die die Randomisierungskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen und durch Randomisierung im Verhältnis 4:1:1 auf einen der drei Behandlungsarme verteilt (39).

Diese Studie GSP301-303 umfasste die Behandlungsarme Olopatadin/Mometason, Placebo (pH 3,7) und Placebo (pH 7,0). Durch den Behandlungsarm Placebo (pH 7,0) sollte dabei ein potenzieller Einfluss des pH-Wertes des Studienmedikamentes (pH 3,7) auf die Sicherheit untersucht werden (39).

Für die Studie GSP301-303 wurden Patienten (≥ 12 Jahre) mit einer klinischen Anamnese einer mindestens seit zwei Jahren vor dem *Screening* persistierenden AR und klinischen Anzeichen einer aktiven AR-Symptomatik eingeschlossen. Die Patienten mussten zudem während der letzten vier Tage der *Run-In-Phase* über 24 Stunden einen durchschnittlichen rückblickenden TNSS-Wert von ≥ 5 und einen Wert von ≥ 2 für die nasale Obstruktion während der morgendlichen Erhebung aufweisen. Außerdem waren während der *Run-In-Phase* eine adäquate Compliance der Dokumentation aller AR-Symptome im Symptomtagebuch und eine mindestens 80%ige Therapiecompliance gefordert (39).

Insgesamt wurden 661 Patienten für die Studie eingeschlossen, von denen 591 Patienten für die Wirksamkeitsanalysen (*Full Analysis Set, FAS*) und 593 Patienten für die Sicherheitsanalysen (*Safety Analysis Set*) herangezogen wurden (39).

Die Ergebnisse der Studie GSP301-303 zeigten, dass Olopatadin/Mometason während der 52-wöchigen Behandlungsphase gut vertragen wurde und dass die Studienmedikation keinen klinisch relevanten Unterschied gegenüber der Behandlung mit Placebo (pH 3,7) bzw. Placebo (pH 7,0) in Bezug auf das Auftreten von UE aufwies (siehe Tabelle 4-8) (39).

Tabelle 4-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie GSP301-303

n (%)	Olopatadin/Mometason (N = 393)	Placebo (pH 3,7) (N = 99)	Placebo (pH 7,0) (N = 101)
Studienteilnehmer mit mind. einem UE	203 (51,7)	41 (41,4)	54 (53,5)
UE mit ≥ 5 % Inzidenz in mindestens einem Behandlungsarm			
Infektion der oberen Atemwege	25 (6,4)	6 (6,1)	9 (8,9)
Kopfschmerzen	16 (4,1)	3 (3,0)	5 (5,0)
Beschwerden an der Nase	11 (2,8)	2 (2,0)	5 (5,0)
Nasopharyngitis	12 (3,1)	5 (5,1)	6 (5,9)
Schweregrad der UE (bei Studienteilnehmern mit mind. einem UE)			
leicht	119 (30,3)	24 (24,2)	29 (28,7)
moderat	128 (32,6)	28 (28,3)	36 (35,6)
schwer	20 (5,1)	6 (6,1)	3 (3,0)
Studienteilnehmer mit mind. einem SUE	7 (1,8) ^a	2 (2,0) ^b	2 (2,0) ^c
Studienteilnehmer mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben	15 (3,8)	2 (2,0)	3 (3,0)
Studienteilnehmer mit UE, die zum Tod geführt haben	0 (0)	0 (0)	0 (0)
a: Prostatakarzinom (n = 1), Pneumonie (n = 1), Zellulitis (n = 1), Cholelithiasis (n = 1), Nierenzellkarzinom (n = 1), anaplastisches Astrozytom (n = 1), invasives duktales Mammakarzinom (n = 1). b: Appendizitis (n = 1), Extrauterinravidität (n = 1). c: Nephrolithiasis (n = 1), Cholelithiasis (n = 1). Quelle: Studienbericht zu GSP301-303 (39) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Auch hinsichtlich der Wirksamkeit konnte für den Symptomfragebogen TNSS bei rückblickender Bewertung (rTNSS) und bei Bewertung der momentanen Symptome (iTNSS) für die Behandlung mit Olopatadin/Mometason im Vergleich zu Placebo (pH 3,7) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gezeigt werden, die über die gesamte 52-wöchige Behandlungsphase anhielt (siehe Abbildung 4-1) (39).

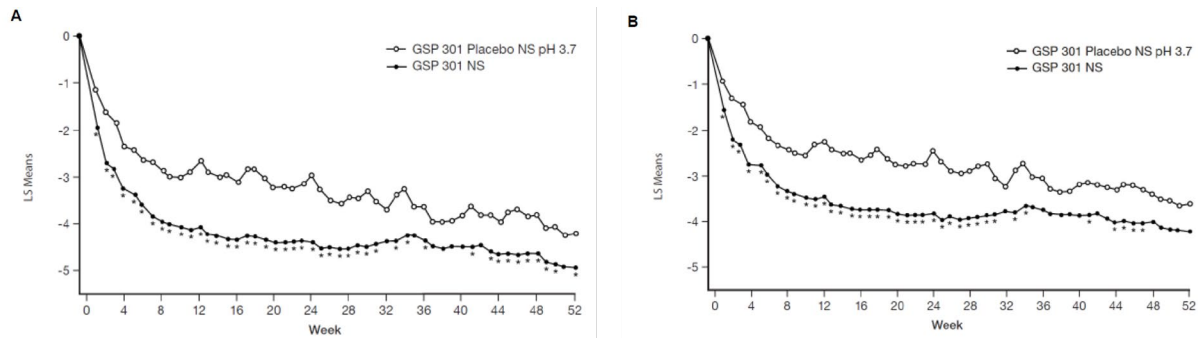


Abbildung 4-1: Verbesserungen des (A) durchschnittlichen rTNSS-Werts und (B) durchschnittlichen iTNSS-Werts von Olopatadin/Mometason im Vergleich zu Placebo (pH 3,7) über 52 Behandlungswochen (FAS)

Quelle: Studienbericht zu GSP301-303 (39).

Somit konnte in der Studie GSP301-303 die Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Olopatadin/Mometason nachgewiesen werden (38). Da nur ein Vergleich gegenüber Placebo und somit nicht gegenüber der zVT durchgeführt wurde, wird die Studie GSP301-303 nicht zur Bewertung des Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason herangezogen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da in der für die Bewertung herangezogenen Studie GSP301-PoC und der unterstützend dargestellten Studie GSP301-306 Vergleiche gegenüber unterschiedlichen Vergleichstherapien durchgeführt wurden und sich die Ergebnisse somit nicht zusammenfassen lassen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß Studienprotokoll waren für die Studie GSP301-PoC keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant (8).

Aufgrund der geringen Stichprobengröße der Studie GSP301-PoC werden für die vorliegende Nutzenbewertung keine zusätzlichen *posthoc* definierten Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GSP301-201	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer max. 27 Tage Behandlungsdauer 14 Tage	GSP 301 NS-1 Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg) (1x täglich) ^a GSP 301 NS-2 Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) (2x täglich) ^a Olopatadin NS-1 Olopatadinhydrochlorid (665 µg) (1x täglich) Olopatadin NS-2 Olopatadinhydrochlorid (665 µg) (2x täglich) Mometason NS-1 Mometason (50 µg) (1x täglich) Mometason NS-2 Mometason (25 µg) (2x täglich) Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GSP301-301	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer max. 27 Tage Behandlungsdauer 14 Tage	GSP 301 NS Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) ^a Olopatadin NS Olopatadinhydrochlorid (665 µg) Mometason NS Mometason (25 µg) Placebo
GSP301-303	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer max. 375 Tage Behandlungsdauer 52 Wochen	GSP 301 NS Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) ^a Placebo pH 3,7 Placebo pH 7,0
GSP301-304	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer max. 27 Tage Behandlungsdauer 14 Tage	GSP 301 NS Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) ^a Olopatadin NS Olopatadinhydrochlorid (665 µg) Mometason NS Mometason (25 µg) Placebo
GSP301-PoC	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer max. 61 Tage Behandlungsdauer 14 Tage Datenschnitt 03.04.2014	Molo 1 (GSP 301 NS) Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) (2x täglich) ^a Molo 2 (GSP 301 NS) Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg) (1x täglich) ^a Dymista® Azelastinhydrochlorid (137 µg) / Fluticason (50 µg) ^b Patanase® Olopatadinhydrochlorid (665 µg) Placebo

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GSP301-305	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer max. 27 Tage Behandlungsdauer 14 Tage	GSP 301 NS Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) ^a Placebo
GSP301-306	nein	ja	abgeschlossen	Studiendauer max. 24 Tage Behandlungsdauer 14 Tage	GSP 301 NS Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) ^a Momat Rino Advance[®] Azelastinhydrochlorid (140 µg) / Mometason (50 µg)

a: Die in der Studie verwendete Dosis von 665 µg Olopatadinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 600 µg Olopatadin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Olopatadin und Mometason (1).
b: Die in der Studie verwendete Dosis von 137 µg Azelastinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 125 µg Azelastin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Azelastin und Fluticason (24).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-9 haben den Stand vom 19. Oktober 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GSP301-201	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA benannten zVT.
GSP301-301	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA benannten zVT.
GSP301-303	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA benannten zVT.
GSP301-304	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA benannten zVT.
GSP301-305	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA benannten zVT.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GSP301-306	<p>Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA benannten zVT.</p> <p>Die Vergleichstherapie der Studie GSP301-306 ist eine Fixkombination aus Azelastin/Mometason (Momat Rino Advance®), die in Deutschland nicht zugelassen ist und maßgeblich in Russland vertrieben wird.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie GSP301-306 werden im Dossier supportiv dargestellt, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

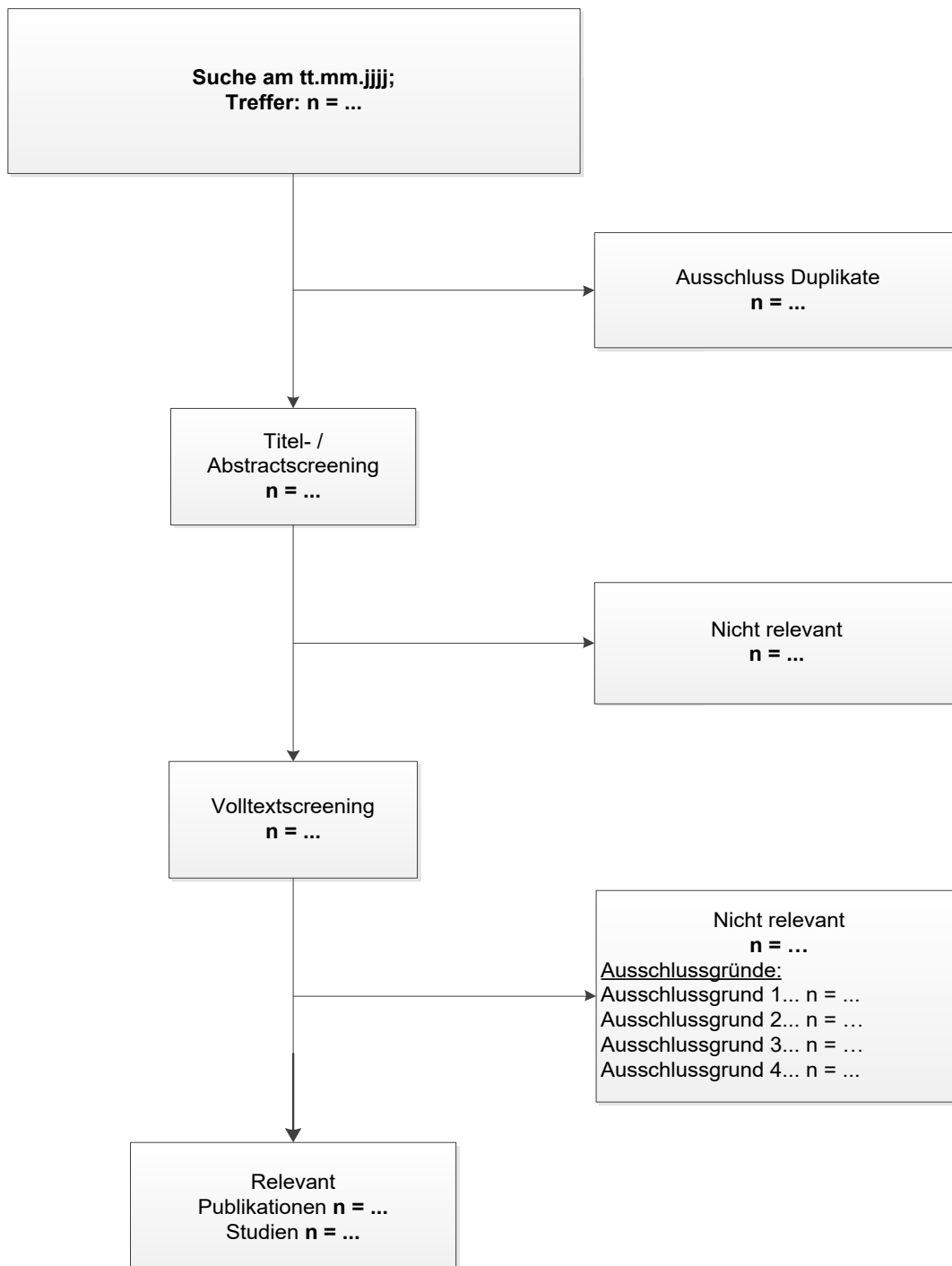


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

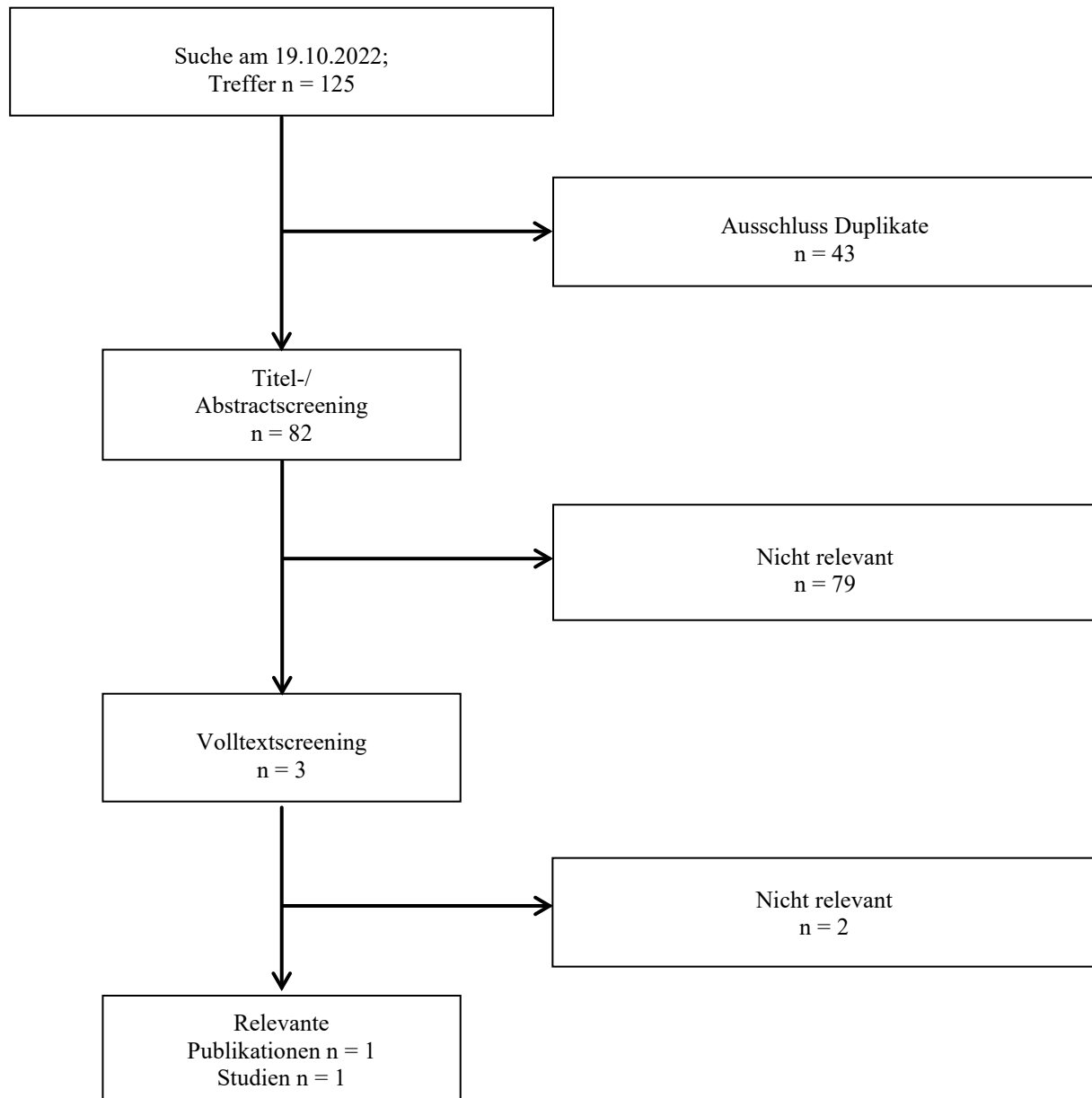


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 19.10.2022 statt und erzielte insgesamt 125 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 43$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 82 Publikationen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Einschlusskriterien gesichtet.

Auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen (40).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GSP301-PoC	ClinicalTrials.gov NCT03444506 (41) ICTRP NCT03444506 (42)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-11 haben den Stand vom 19.10.2022.

Zusätzlich wurde am 20.10.2022 eine Suche über das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) sowie in der Datenbank des Arzneimittelinformationssystems AMIce anhand der in Anhang 4-B dargestellten Suchbegriffe durchgeführt.

Die Suche lieferte im Clinical Data Suchportal der EMA zwei Einträge. Nach Sichtung der Einträge wurden keine relevanten Studien im Anwendungsgebiet identifiziert. In der Studienergebnisdatenbank des AMIce wurde ein Eintrag zum zu bewertenden Arzneimittel Ryaltris® (Olopatadin/Mometason) erzielt. Es waren jedoch keine Ergebnisberichte zu diesem Eintrag in der Datenbank abgelegt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 20.10.2022 durchgeführt. Anhand der in Anhang 4-B dargestellten Suchbegriffe wurden sieben Treffer auf der Internetseite des G-BA erzielt. Nach Sichtung der Einträge wurden keine relevanten Studien im Anwendungsgebiet identifiziert (Tabelle 4-12).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GSP301-PoC	ja	ja	nein	ja (10)	ja (41, 42)	ja (40)
supportiv dargestellt^e						
GSP301-306	nein	ja	nein	ja (9)	nein	ja ^f (43)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.5 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Vergleichstherapie der Studie GSP301-306 besteht aus einer Fixkombination aus Azelastin/Mometason (Momat Rino Advance[®]), die in Deutschland nicht zugelassen ist und maßgeblich in Russland vertrieben wird. Die Ergebnisse der Studie GSP301-306 werden im Dossier supportiv dargestellt, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.</p>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
f: Die Publikation wurde nicht im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert, da sie im Original in russischer Sprache vorliegt und die Literaturrecherche auf englische und deutschsprachige Literatur eingeschränkt war. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine englische Übersetzung der Publikation zugrunde gelegt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Mit der Studie GSP301-PoC wird im vorliegenden Dossier direkt vergleichende Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Fixkombination aus Olopatadin/Mometason gegenüber der in Deutschland zugelassenen Fixkombination aus Azelastin/Fluticason (Dymista[®]) vorgelegt. Dymista[®] ist zur Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis indiziert, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird (24) und entspricht der vom G-BA benannten zVT (7).

Unterstützend werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Studie GSP301-306 dargestellt. In der Studie werden Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der bewertungsrelevanten Fixkombination aus Olopatadin/Mometason gegenüber der Fixkombination aus Azelastin/Mometason (Momat Rino Advance[®]) berichtet. Momat Rino Advance[®] für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen ab 18 Jahren ist in Deutschland nicht zugelassen und wird maßgeblich in Russland vertrieben. Aufgrund des fehlenden Zulassungsstatus der Fixkombination aus Azelastin/Mometason wird die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und nur supportiv im Dossier präsentiert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine fünfarmige Studie mit dem Ziel der Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Dosierungen der Fixkombination aus Mometasonfuroat und Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) oder Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg) im Vergleich zu der Fixkombination aus Azelastinhydrochlorid (137 µg) und Fluticason (50 µg) (Dymista[®]) oder dem Monopräparat Olopatadinhydrochlorid (665 µg) (Patanase[®]) oder Placebo bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit saisonaler AR, die zum *Screening* mindestens mäßig ausgeprägte Nasensymptome einer AR aufweisen (8).

Der Studienarm Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg) entspricht nicht der Intervention gemäß Zulassung (1). Darüber hinaus stellen die Studienarme Olopatadinhydrochlorid (665 µg) und Placebo der Studie GSP301-PoC nicht die vom G-BA festgelegte zVT dar (7). Die Ergebnisse dieser Studienarme werden im vorliegenden Dossier nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Im Folgenden werden daher nur die bewertungsrelevanten Studienergebnisse von Patienten des Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg)-Arms und des Azelastinhydrochlorid (137 µg) / Fluticason (50 µg)-Arms dargestellt.

Die in der Studie verwendete Dosis von 665 µg Olopatadinhydrochlorid bzw. 137 µg Azelastinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 600 µg Olopatadin bzw. 125 µg Azelastin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Olopatadin und Mometason (1) bzw. der Fixkombination aus Azelastin und Fluticason (24).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GSP301-PoC	fünfarmige, parallele, kontrollierte, doppelblinde, randomisierte (1:1:1:1:1), monozentrische Phase II Studie (<i>Proof of Concept</i>)	Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren mit SAR, die zum <i>Screening</i> einen iTNSS-Wert von mind. 6 Punkten aufweisen (dies entspricht mind. mäßig ausgeprägten Nasensymptomen)	Olopatadin-hydrochlorid (665 µg)^a / Mometason (25 µg) (n = 36) Olopatadin-hydrochlorid (665 µg)^a / Mometason (50 µg) (n = 36) Azelastin-hydrochlorid (137 µg)^b / Fluticason (50 µg) (n = 36) Olopatadin-hydrochlorid (665 µg) (n = 36) Placebo (n = 36)	Studiendauer <i>1. Screening:</i> max. 46 Tage vor der Behandlung <i>2. Screening / Priming:</i> 1 Tag vor der Behandlung <i>Behandlung:</i> 14 Tage <i>Abschlussvisite:</i> 1 Tag Datenschnitt 03.04.2014	Studienort Kanada Studienzeitraum 01/2014 - 02/2014	Primärer Endpunkt • Mittlere Veränderung des TNSS-Wertes der Kombinationen aus Olopatadin/Mometason im Vergleich zu Placebo Sekundäre Endpunkte • Mittlere Veränderung des TNSS-Wertes der Kombinationen aus Olopatadin/Mometason im Vergleich zu Azelastin/Fluticason bzw. Olopatadin • Mittlere Veränderung des TOSS-Wertes • Mittlere Veränderung des TSS-Wertes • Mittlere Veränderung der individuellen NSS-Werte „Juckreiz“, „Rhinorrhoe“, „Niesen“ und „nasale Obstruktion“ • Mittlere Veränderung des „Global Assessment“-Wertes des EEC-QoLQ

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung in den Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“ des EEC-QoLQ <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Todesfälle
GSP301-306	zweiarmige, parallele, kontrollierte, offene, randomisierte (1:1), multizentrische, Phase III Studie	Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren mit SAR, die zum <i>Screening</i> einen rTNSS-Wert von mind. 8 Punkten aufweisen (dies entspricht mind. mäßig ausgeprägten Nasensymptomen)	<p>Olopatadin-hydrochlorid (665 µg)^a / Mometason (25 µg) (n = 138)</p> <p>Azelastin-hydrochlorid (140 µg) / Mometason (50 µg) (n = 140)</p>	<p>Studiendauer <i>Screeningperiode:</i> 7 Tage</p> <p><i>Behandlung:</i> 14 Tage</p> <p><i>Abschlussvisite:</i> 1 Tag</p> <p>Datenschnitt^c 18.03.2020</p>	<p>Studienort Russland (9 Studienzentren)</p> <p>Studienzeitraum 05/2019 - 10/2019</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des TNSS-Wertes <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Abnahme des TNSS-Wertes um ≥ 1 Punkte • Mittlere Veränderung des TOSS-Wertes • Mittlere Veränderung des RQLQ-TOTAL-Wertes <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Todesfälle

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>a: Die in der Studie verwendete Dosis von 665 µg Olopatadinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 600 µg Olopatadin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Olopatadin und Mometason (1).</p> <p>b: Die in der Studie verwendete Dosis von 137µg Azelastinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 125 µg Azelastin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Azelastin und Fluticason (24).</p> <p>c: Als Datum des Datenschnitts wurde das Datum des finalen Studienreports angegeben.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll der Studie GSP301-PoC (8) und Studienprotokoll der Studie GSP301-306 (11)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Interventionen^a – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	Interventionen
GSP301-PoC	
Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg)^{b, c}	Fixkombination aus 665 µg Olopatadinhydrochlorid und 25 µg Mometason als Nasenspray; 2 Sprühstöße pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends)
Azelastinhydrochlorid (137 µg) / Fluticason (50 µg)^{b, d}	Fixkombination aus 137 µg Azelastinhydrochlorid und 50 µg Fluticason als Nasenspray; 1 Sprühstoß pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends) + Placebo als Nasenspray; 1 Sprühstoß pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends)
Erlaubte Begleitmedikamente^e	Medikamente zur chronischen Behandlung in stabilen Dosen und andere Medikamente, die nach Ermessen des Prüfarztes Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen der Studie nicht beeinträchtigen
GSP301-306	
Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg)^c	Fixkombination aus 665 µg Olopatadinhydrochlorid und 25 µg Mometason als Nasenspray; 2 Sprühstöße pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends)
Azelastinhydrochlorid (140 µg) / Mometason (50 µg)	Fixkombination aus 140 µg Azelastinhydrochlorid und 50 µg Mometason als Nasenspray; 1 Sprühstoß pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends)
Erlaubte Begleitmedikamente	Medikamente zur chronischen Behandlung in stabilen Dosen und andere Medikamente, die nach Ermessen des Prüfarztes (nach Rücksprache mit dem Sponsor) Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen der Studie nicht beeinträchtigen. Während der Studie durften keine Medikamente zur Vorbeugung von Symptomen einer AR oder Asthma eingenommen werden. Eine Ausnahme stellten inhalative kurzwirksame β-Agonisten für leichtes Asthma dar (bis zu 8 Inhalationen pro Tag). Die Teilnehmer konnten eine topische Immuntherapie erhalten, sofern der Beginn dieser Behandlung mind. 30 Tage vor der <i>Screening</i> -Visite lag und der Teilnehmer (für 30 Tage oder länger) vor der <i>Screening</i> -Visite sowie während der Studie eine stabile Dosis verwendete.
<p>a: Der Studienarm Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg) entspricht nicht der Intervention gemäß Zulassung. Die Studienarme Olopatadinhydrochlorid (665 µg) und Placebo der Studie GSP301-PoC stellen nicht die vom G-BA festgelegte zVT dar. Die Ergebnisse dieser Studienarme sind somit nicht bewertungsrelevant und werden im Dossier nicht dargestellt.</p> <p>b: Zum Zwecke der Verblindung wurden den Patienten vier identisch aussehende Fläschchen Nasenspray bereitgestellt. Jeder Teilnehmer nahm morgens jeweils einen Sprühstoß aus zwei identisch aussehenden Nasensprayfläschchen in jedes Nasenloch und auch am Abend sollten die Patienten jeweils einen Sprühstoß aus zwei identischen Fläschchen in jedes Nasenloch nehmen (siehe Tabelle 4-18).</p> <p>c: Die in der Studie verwendete Dosis von 665 µg Olopatadinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 600 µg Olopatadin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Olopatadin und Mometason (1).</p>	

Studie Behandlungsarm	Interventionen
<p>d: Die in der Studie verwendete Dosis von 137 µg Azelastinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 125 µg Azelastin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Azelastin und Fluticason (24).</p> <p>e: In Tabelle 4-70 in Anhang 4-G werden die nicht erlaubten Begleitmedikamente der Studie GSP301-PoC detailliert aufgelistet.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll der Studie GSP301-PoC (8) und Studienprotokoll der Studie GSP301-306 (11)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Tabelle 4-16: Charakterisierung der bewertungsrelevanten Studienpopulationen^a – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GSP301-PoC

GSP301-PoC	Olopatadinhydrochlorid (665 µg) ^b / Mometason (25 µg) (N = 36)	Azelastinhydrochlorid (137 µg) ^c / Fluticason (50 µg) (N = 36)
Demografische Charakteristika		
Alter [Jahre]		
MW (SD) (Min - Max)	38,3 (10,8) (18 - 61)	41,1 (10,0) (23 - 65)
Gewicht [kg]		
MW (SD) (Min - Max)	82,0 (19,6) (45 - 135)	83,3 (17,8) (48 - 127)
Geschlecht		
Männlich, n (%)	22 (61,1)	19 (52,8)
Weiblich, n (%)	14 (38,9)	17 (47,2)
Abstammung		
Kaukasisch, n (%)	20 (55,6)	20 (55,6)
Schwarz oder afro-amerikanisch, n (%)	9 (25,0)	13 (36,1)
Asiatisch, n (%)	5 (13,9)	2 (5,6)
Andere, n (%) ^b	2 (5,6)	1 (2,8)
Ethnizität		
Weder hispanisch noch lateinamerikanisch, n (%)	32 (88,9)	30 (83,3)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, n (%)	4 (11,1)	6 (16,7)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Hautpricktest – Quaddeldurchmesser [mm] für Ambrosia-Allergene		
MW (SD) (Min - Max)	15,0 (9,0) (5 - 51)	13,9 (7,2) (3 - 42)
iTNSS-Wert zu <i>Baseline</i> (Visite 3)		
MW (SD) (Min - Max)	8,07 (2,32) 3,00 - 11,75	8,67 (2,49) 3,08 - 12,00
iTOSS-Wert zu <i>Baseline</i> (Visite 3)		
MW (SD) (Min - Max)	4,31 (1,85) 1,00 - 7,83	4,78 (2,10) 0,58 - 9,00

GSP301-PoC	Olopatadinhydrochlorid (665 µg)^b / Mometason (25 µg) (N = 36)	Azelastinhydrochlorid (137 µg)^c / Fluticason (50 µg) (N = 36)
<p>a: Der Studienarm Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg) entspricht nicht der Intervention gemäß Zulassung (1). Die Studienarme Olopatadinhydrochlorid (665 µg) und Placebo der Studie GSP301-PoC stellen nicht die vom G-BA festgelegte zVT dar (7). Die Ergebnisse dieser Studienarme sind somit nicht bewertungsrelevant und werden im Dossier nicht dargestellt.</p> <p>b: Die in der Studie verwendete Dosis von 665 µg Olopatadinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 600 µg Olopatadin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Olopatadin und Mometason (1).</p> <p>c: Die in der Studie verwendete Dosis von 137µg Azelastinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 125 µg Azelastin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Azelastin und Fluticason (24).</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GSP301-306 (supportive Darstellung)

GSP301-306	Olopatadinhydrochlorid^a (665 µg) / Mometason (25 µg) (n = 138)	Azelastinhydrochlorid (140 µg) / Mometason (50 µg) (n = 140)
Demografische Charakteristika		
Alter [Jahre]		
n (%)	136 (98,6)	140 (100,0)
MW (SD) (Min - Max)	36,3 (12,38) (18 - 65)	38,0 (12,76) (18 - 64)
Geschlecht		
Männlich, n (%)	56 (40,6)	72 (51,4)
Weiblich, n (%)	82 (59,4)	68 (48,6)
Abstammung		
Kaukasisch, n (%)	138 (100,0)	139 (99,3)
Asiatisch, n (%)	0 (0,0)	1 (0,7)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Begleiterkrankungen ^b		
n (%)	138 (100,0)	139 (99,3)
Konjunktivitis allergisch	39 (28,26)	39 (28,06)
Asthma	25 (18,12)	22 (15,83)
Allergische Rhinitis	5 (3,62)	5 (3,60)
Appendektomie	3 (2,17)	2 (1,44)
Nasenseptumoperation	3 (2,17)	2 (1,44)
Orales Allergie- Syndrom	9 (6,52)	12 (8,63)
Konjunktivitis	5 (3,62)	2 (1,44)

GSP301-306	Olopatadinhydrochlorid ^a (665 µg) / Mometason (25 µg) (n = 138)	Azelastinhydrochlorid (140 µg) / Mometason (50 µg) (n = 140)
Nasopharyngitis	3 (2,17)	4 (2,88)
Chronische Gastritis	6 (4,35)	4 (2,88)
Hypertonie	4 (2,90)	6 (4,32)
Hypertensive Herzerkrankung	2 (1,45)	4 (2,88)
rTNSS-Wert ^c zu <i>Baseline</i> (Visite 1)		
n (%)	138 (100,0)	140 (100,0)
MW (SD) (Min - Max)	9,8 (1,69) (3,0 - 12,0)	9,8 (1,90) (1,0 - 12,0)
rTOSS-Wert ^c zu <i>Baseline</i> (Visite 1)		
n (%)	137 (99,3)	140 (100,0)
MW (SD) (Min - Max)	5,3 (2,65) (0,0 - 9,0)	5,2 (2,64) (0,0 - 9,0)
<p>a: Die in der Studie verwendete Dosis von 665 µg Olopatadinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 600 µg Olopatadin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Olopatadin und Mometason (1).</p> <p>b: Es werden nur die häufigsten Begleiterkrankungen zu <i>Baseline</i> (Inzidenz $\geq 2\%$ in mind. einem Behandlungsarm angegeben).</p> <p>c: Die Erhebung des TNSS und TOSS zur <i>Baseline</i> erfolgte als rückblickender Wert (Symptomschwere über die letzten zwölf Stunden vor dem Zeitpunkt der Erfassung).</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-306 (9)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie GSP301-PoC

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine fünfarmige, parallele, kontrollierte, doppelblinde, randomisierte (1:1:1:1:1), monozentrische Phase II Studie (*Proof of Concept* Studie). Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Dosierungen der Fixkombination aus Mometasonfuroat und Olopatadinhydrochlorid (Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) oder Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg)) im Vergleich zu der Fixkombination aus Azelastinhydrochlorid (137 µg) und Fluticason (50 µg) (Dymista[®]) oder dem Monopräparat Olopatadinhydrochlorid (665 µg) (Patanase[®]) oder Placebo bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit saisonaler AR, die zum *Screening* mindestens mäßig ausgeprägte Nasensymptomen einer AR aufweisen (8).

Studiendesign und -durchführung

Die Studie GSP301-PoC wurde in einem Studienzentrum in Kanada durchgeführt. Die Studie bestand aus einem ersten medizinischen *Screening*, einem zweiten *Screening*, bei dem ein *Priming* auf Ambrosia-Pollen stattfand, der Randomisierung sowie einer zweiwöchigen Behandlungsphase und einer Abschlussvisite. Die Studie umfasste insgesamt fünf Visiten am Studienzentrum. Dabei wurden die Patienten zu den Visiten 2, 3, 4 und 5 Ambrosia-Allergenen in einer EEC ausgesetzt. Insgesamt betrug die Studiendauer 17 - 61 Tage, inklusive des Zeitraums zwischen dem ersten medizinischen *Screening* und dem zweiten *Screening* (*Priming*-Visite).

Die Studie startete mit einer **Screening-Visite** (Visite 1, max. 46 Tage bis 2 Tage vor Behandlungsbeginn) bei der ein Hautpricktest durchgeführt wurde, um auf saisonale und ganzjährige Allergien zu testen, einschließlich einer Allergie gegen Ambrosia, wenn innerhalb des letzten Jahres kein Test durchgeführt wurde. Die Patienten wurden entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Eignung zur Studienteilnahme bewertet.

Für Patienten, die alle Zulassungsvoraussetzungen erfüllten, fand einen Tag vor Behandlungsbeginn eine **Priming-Visite** (Visite 2, Tag -1) statt, bei der die Patienten in einer EEC Ambrosia-Pollen mit einer durchschnittlichen Konzentration von etwa 3.500 ± 500 Partikeln/m³ für etwa sechs Stunden ausgesetzt wurden. Während der Exposition in der EEC sollten die Patienten ihre nasalen und okulären Symptome mithilfe eines elektronischen Tagebuchs alle 30 Minuten dokumentieren. Die Schwere der nasalen Symptome wurde von den Patienten anhand des Fragenbogens TNSS bewertet. Um die Studie fortsetzen zu können, mussten die Patienten ihre Symptomschwere mit einem TNSS-Wert von mindestens sechs von zwölf möglichen Punkten und einem individuellen NSS-Wert auf der Bewertungsskala „nasale Obstruktion“ mit mindestens zwei Punkten in zwei aufeinanderfolgenden Tagebucheinträgen bewerten (zweites *Screening*).

Am Tag des Behandlungsbeginns wurden die Patienten im Rahmen der **Randomisierungsvisite** (Visite 3, Tag 1) Ambrosia-Pollen in einer durchschnittlichen Konzentration von etwa 3.500 ± 500 Partikeln/m³ für insgesamt zehn Stunden ausgesetzt. Patienten, die nach sechs Stunden die obengenannten Einschlusskriterien auch zur Randomisierungsvisite erfüllten, wurden nach dem Zufallsprinzip einem der fünf Behandlungsarme zugewiesen.

Die Patienten bekamen das Studien-Kit (Studienmedikation inklusive Gebrauchsanweisung, Patiententagebuch) ausgehändigt und nahmen nach Einweisung in die Anwendung der Studienmedikation die erste Dosis ein. Anschließend sollten die Patienten ihre Symptome über weitere vier Stunden in der EEC bewerten. Zum Ende der Visite wurde zudem der patientenberichtete Fragebogen EEC-QoLQ ausgefüllt.

Für die nächsten zwölf Tage setzten die Patienten ihre Behandlung zweimal täglich (morgens und abends) zuhause fort.

An Tag 14 fand die **Priming-Visite nach Behandlung** (Visite 4, Tag 14) statt. Die Patienten nahmen vor der EEC-Sitzung ihre morgendliche Dosis der Studienmedikation ein. Im Anschluss erfolgte ein weiteres *Priming* in der EEC, bei dem die Patienten Ambrosia-Pollen mit einer durchschnittlichen Konzentration von etwa 3.500 ± 500 Partikeln/m³ für sechs Stunden ausgesetzt wurden. Während der Exposition in der EEC dokumentierten die Patienten ihre nasalen und okulären Symptome. Zum Ende der Visite sollten die Patienten zudem den patientenberichteten Fragebogen EEC-QoLQ ausfüllen. Die Behandlungsphase endete mit der Einnahme der letzten abendlichen Dosis der Studienmedikation.

Die Studie endete an Tag 15 mit einer **Abschlussvisite** (Visite 5), bei der die Patienten ein weiteres Mal Ambrosia-Pollen in einer EEC mit einer durchschnittlichen Konzentration von etwa 3.500 ± 500 Partikeln/m³ für etwa sechs Stunden ausgesetzt wurden. Während der Exposition in der EEC dokumentierten die Patienten ihre nasalen und okulären Symptome. Zum Ende der Visite sollten die Patienten zudem den patientenberichteten Fragebogen EEC-QoLQ ausfüllen (8).

Intervention und Vergleichstherapie

Zu Tag 1 (Visite 3) wurden die Patienten auf einen von fünf Behandlungsarmen randomisiert. Die Teilnehmer, die in die Interventionsarme randomisiert wurden, erhielten entweder die Fixkombination aus 665 µg Olopatadinhydrochlorid und 25 µg Mometason verabreicht als Nasenspray, das über zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends) angewendet wird oder die Fixkombination aus 665 µg Olopatadinhydrochlorid 50 µg Mometason verabreicht als Nasenspray, das über zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch einmal täglich (abends) angewendet wird. Die Ergebnisse zur Fixkombination aus 665 µg Olopatadinhydrochlorid und 50 µg Mometason werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da sie nicht der Dosierung gemäß Zulassung entsprechen (1).

Teilnehmer, die in die Kontrollarme randomisiert wurden, erhielten entweder die Fixkombination aus 137 µg Azelastinhydrochlorid und 50 µg Fluticason verabreicht als Nasenspray, das über einen Sprühstoß in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends) angewendet wird oder ein Monopräparat aus Olopatadinhydrochlorid 665 µg verabreicht als Nasenspray, das über zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends) angewendet wird oder ein Placebo. Die Ergebnisse zum Monopräparat Olopatadinhydrochlorid 665 µg und zum Placebo werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da sie nicht der vom G-BA benannten zVT entsprechen (7).

Aufgrund der unterschiedlichen Dosierungsschemata der Studienmedikationen erhielt jeder Patient ein Studien-Kit mit vier Flaschen Nasenspray, um die Verblindung mittels *Double-Dummy*-Verfahren zu gewährleisten (Tabelle 4-18). Jeder Patient nahm dafür morgens jeweils einen Sprühstoß aus zwei identisch aussehenden Nasensprayfläschchen in jedes Nasenloch und auch am Abend sollten die Patienten jeweils einen Sprühstoß aus zwei identischen Fläschchen in jedes Nasenloch verabreichen (8).

Tabelle 4-18: Inhalt des Studien-Kits für jeden Behandlungsarm

GSP301-PoC	Olopatadinhydrochlorid (665 µg) ^b / Mometason (25 µg)	Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg)	Azelastinhydrochlorid (137 µg) ^c / Fluticason (50 µg)	Olopatadinhydrochlorid (665 µg)	Placebo
Flasche 1^a (morgens)	x	x	Placebo	x	Placebo
Flasche 2^a (morgens)	x	x	x	x	Placebo
Flasche 3^a (abends)	x	Placebo	Placebo	x	Placebo
Flasche 4^a (abends)	x	Placebo	x	x	Placebo

Bewertungsrelevante Studienarme sind grau hinterlegt.

a: Die Anwendung erfolgt durch einen Sprühstoß jeder Flasche in jedes Nasenloch. Flasche 1 und 2 wurden am Morgen und Flasche 3 und 4 wurden am Abend angewendet.

b: Die in der Studie verwendete Dosis von 665 µg Olopatadinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 600 µg Olopatadin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Olopatadin und Mometason (1).

c: Die in der Studie verwendete Dosis von 137 µg Azelastinhydrochlorid entspricht einer Dosis von 125 µg Azelastin und ist somit in Übereinstimmung mit der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung zur Anwendung der Fixkombination aus Azelastin und Fluticason (24).

Quelle: Studienprotokoll der Studie GSP301-PoC (8)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Studienpopulation

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie GSP301-PoC wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 und ≤ 65 Jahren in die Studie eingeschlossen, die seit mindestens zwei Jahren an einer saisonalen AR leiden und zum *Screening* einen positiven Hautpricktest auf Ambrosia-Pollen aufwiesen (Quaddeldurchmesser mindestens 3 mm größer als die Negativkontrolle, z. B. Kochsalzlösung).

Zur *Priming*-Visite (Visite 2) mussten die Patienten außerdem in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagebucheinträgen einen TNSS-Wert von mindestens sechs von zwölf möglichen Punkten und einen individuellen NSS-Wert von mindestens zwei Punkten für die Bewertungsskala „nasale Obstruktion“ aufweisen. Zur Randomisierungsvisite mussten diese Werte erneut bestätigt werden. Somit wurden nur Patienten mit mäßig bis stark ausgeprägten Nasensymptomen in die Studie GSP301-PoC aufgenommen.

Patienten mit perennialer (persistierender) Rhinitis, bei denen eine Beeinflussung der Auswertung der Ambrosia-induzierten AR durch die Erkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden konnte, sowie Patienten mit nicht-allergischer Rhinitis oder Augeninfektion wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden für die Studie GSP301-PoC 255 Patienten gescreent. Davon wurden 180 Patienten in die Studie eingeschlossen und auf die fünf Behandlungsarme randomisiert. Jeder Behandlungsarm umfasste 36 Patienten. Nach der Randomisierung wurden insgesamt vier Teilnehmer von der Studie ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-4). Ein Patient aus dem Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (50 µg)-Arm brach die Studie aufgrund eines familiären Notfalls ab. Zwei Teilnehmer aus dem Azelastinhydrochlorid (137 µg) / Fluticason (50 µg)-Arm und ein Teilnehmer aus dem Placebo-Arm wurden aufgrund mangelnder Einhaltung der Studienvorgaben vorzeitig aus der Studie entlassen (10). Der Patientenfluss in der Studie GSP301-PoC ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

Im Folgenden werden nur noch die Ergebnisse der Patienten in den bewertungsrelevanten Studienarmen Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) (kurz als Olopatadin/Mometason-Arm bezeichnet) und Azelastin (137 µg) / Fluticason (50 µg) (kurz als Azelastin/Fluticason bezeichnet) betrachtet.

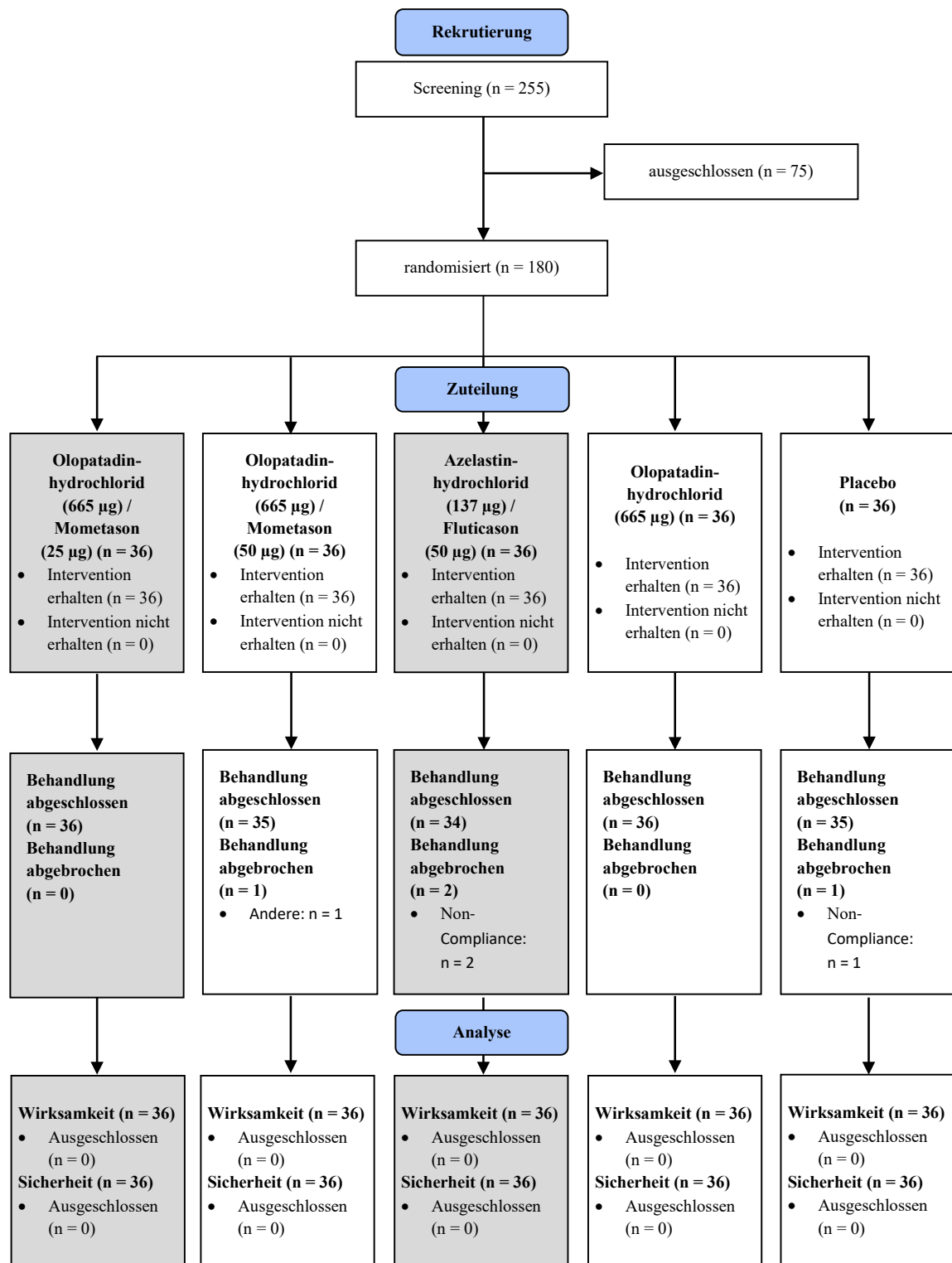


Abbildung 4-4: Patientenfluss in der Studie GSP301-PoC

Bewertungsrelevante Studienarme sind grau hinterlegt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Studie GSP301-PoC war das mittlere Alter der Patienten in den bewertungsrelevanten Studienarmen vergleichbar (Olopatadin/Mometason-Arm: 38,3 Jahre; Azelastin/Fluticason-Arm: 41,1 Jahre). Im Olopatadin/Mometason-Arm lag der Anteil an eingeschlossenen Frauen niedriger (38,9 %), während im Azelastin/Fluticason-Arm die Geschlechterverteilung ausgeglichen war (10).

Die eingeschlossenen Patienten wiesen zu Beginn der Studie mäßig bis stark ausgeprägte Symptome einer AR auf. So lag der durchschnittliche iTNSS-Wert zu *Baseline* bei 8,07 bzw. 8,67 Punkten und der durchschnittliche iTOSS bei 4,31 bzw. 4,78 Punkten (10).

Insgesamt war die eingeschlossene Studienpopulation hinsichtlich der *Baseline*-Charakteristika relativ homogen. Es ist davon auszugehen, dass die leichten Unterschiede in der Verteilung von Merkmalen die Studienergebnisse nicht beeinflussen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In die Studie GSP301-PoC wurden 180 Patienten aus Kanada eingeschlossen. Die kaukasische Abstammung war in den bewertungsrelevanten Studienarmen am häufigsten vertreten (55,6 %), gefolgt von afroamerikanischer Abstammung und der überwiegende Anteil der Patienten hatte weder eine hispanische noch lateinamerikanische Ethnizität. Es liegen für (topische) intranasale Glukokortikoide und intranasale Antihistaminika keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, sodass sich ethnische bzw. regionale Unterschiede voraussichtlich nicht auf die Studienergebnisse auswirken.

In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Studie GSP301-306 (supportive Darstellung)

Bei der Studie GSP301-306 handelt es sich um eine zweiarmige, parallele, kontrollierte, offene, randomisierte (1:1), multizentrische Phase III Studie. Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Fixkombination aus Mometasonfuroat und Olopatadinhydrochlorid (Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg) im Vergleich zu der Fixkombination aus Azelastinhydrochlorid und Mometasonfuroat (Azelastinhydrochlorid (140 µg) / Mometason (50 µg)) bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit saisonaler AR, die zum *Screening* mindestens mäßig ausgeprägte Nasensymptome einer AR aufweisen.

Studiendesign und -durchführung

Die Studie GSP301-306 wurde in neun Studienzentren in Russland durchgeführt. Die Studie bestand aus dem *Screening*, der Randomisierung sowie der zweiwöchigen Behandlungsphase und umfasste eine *Screening*-Visite sowie drei Visiten, die im jeweiligen Studienzentrum stattfanden. Insgesamt betrug die Studiendauer 22 Tage, inklusive des Zeitraums zwischen dem *Screening* und dem Behandlungsbeginn zur Randomisierungsvisite.

Zur *Screening*-Visite (max. 7 Tage bis 1 Tag vor Behandlungsbeginn) wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft sowie studienspezifische Erhebungen inklusive körperlicher Untersuchungen, wie Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Untersuchung und Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen, durchgeführt. Die Schwere der nasalen Symptome wurde von den Patienten anhand des Fragenbogens TNSS bewertet. Um die Studie fortsetzen zu können, mussten die Patienten ihre Symptomschwere mit einem TNSS-Wert von mindestens acht von zwölf möglichen Punkten und einem individuellen NSS-Wert auf der Bewertungsskala „nasale Obstruktion“ mit mindestens zwei Punkten bewerten. Zudem mussten die Patienten einen positiven Skarifizierungstest (Kratztest) aufweisen.

Bei erfolgreichem Einschluss erfolgte eine **Randomisierungsvisite** (Visite 1, Tag 1) zu der die Patienten mittels Blockrandomisierung unter Verwendung eines *Interactive Web Response Systems* (IWRS) auf die Behandlungsarme verteilt wurden. Anschließend nahmen die Patienten nach Einweisung in die Anwendung der Studienmedikation die erste Dosis unter Aufsicht des Studienpersonals ein. Die Patienten füllten den RQLQ aus und erhielten das Studien-Kit (Studienmedikation inkl. Gebrauchsanweisung, Patiententagebuch).

Während der zweiwöchigen Behandlungsphase setzten die Teilnehmer ihre Behandlung zweimal täglich (morgens und abends) zuhause fort. An Tag 8 erfolgte eine **Behandlungsvisite** (Visite 2, Tag 8 ± 2), zu der studienspezifische Erhebungen (z. B. Bewertung der AR-Symptome anhand des TNSS- und TOSS-Fragebogens, Erfassung von UE) durchgeführt wurden.

Die Studie endete mit einer **Abschlussvisite** (Visite 3, Tag 15 ± 2) bei der neben der Bewertung der AR-Symptome und der Erfassung von UE auch die Lebensqualität der Patienten anhand des RQLQ-Fragebogens bewertet wurde.

Intervention und Vergleichstherapie

Zu Tag 1 (Visite 1) wurden die Patienten auf einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert. Die Teilnehmer, die in die Interventionsarme randomisiert wurden, erhielten die Fixkombination aus 665 µg Olopatadinhydrochlorid und 25 µg Mometason verabreicht als Nasenspray, das über zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends) angewendet wird.

Teilnehmer, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhielten die Fixkombination aus 140 µg Azelastinhydrochlorid und 25 µg Mometason verabreicht als Nasenspray, das über einen Sprühstoß in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends) angewendet wird.

Die Anwendung erfolgte unverblindet über einen 14-tägigen Behandlungszeitraum (Tag 1 - Tag 14).

Studienpopulation

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie GSP301-306 wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 und ≤ 65 Jahren in die Studie eingeschlossen, die seit mindestens zwei Jahren an einer saisonalen AR leiden und zum *Screening* einen positiven Hautpricktest auf saisonale Allergene aufwiesen (Quaddeldurchmesser mindestens 5 mm größer als die Negativkontrolle).

Zur *Screening*-Visite mussten die Patienten außerdem rückblickend auf die letzten 12 Stunden einen TNSS-Wert von mindestens acht von zwölf möglichen Punkten und bei der morgendlichen Bewertung einen individuellen NSS-Wert von mindestens zwei Punkten für die Bewertungsskala „nasale Obstruktion“ aufweisen.

Patienten mit perennialer (persistierender) Rhinitis, nicht-allergischer Rhinitis, Augeninfektion, akuter oder chronischer Rhinosinusitis oder chronisch eitrigem postnasalem Drip-Syndrom wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Patienten mit signifikanter atopischer Dermatitis oder einer Vorgeschichte einer medikamenteninduzierten Rhinitis von der Studie ausgeschlossen. Auch Patienten unter Behandlung mit bekannten starken CYP3A4-Induktoren oder starken CYP3A4-Inhibitoren sowie Patienten mit Asthma bronchiale, die eine Therapie mit Glukokortikoiden und/oder Leukotrienrezeptorantagonisten erhalten, oder Patienten, bei denen die Notwendigkeit einer regelmäßigen Einnahme von inhalativen oder systemischen Glukokortikoiden besteht, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden für die Studie GSP301-306 290 Patienten gescreent. Davon wurden 278 Patienten in die Studie eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme aufgeteilt. Der Olopatadinhydrochlorid (665 µg) / Mometason (25 µg)-Arm umfasste 138 Patienten und der Azelastinhydrochlorid (140 µg) / Mometason (50 µg)-Arm 140 Patienten. Nach der Randomisierung wurde ein Patient aufgrund von *Lost to Follow-up* von der Studie ausgeschlossen (Abbildung 4-5). Im Folgenden werden die Studienarme kurz als Olopatadin/Mometason-Arm und Azelastin/Mometason-Arm bezeichnet.

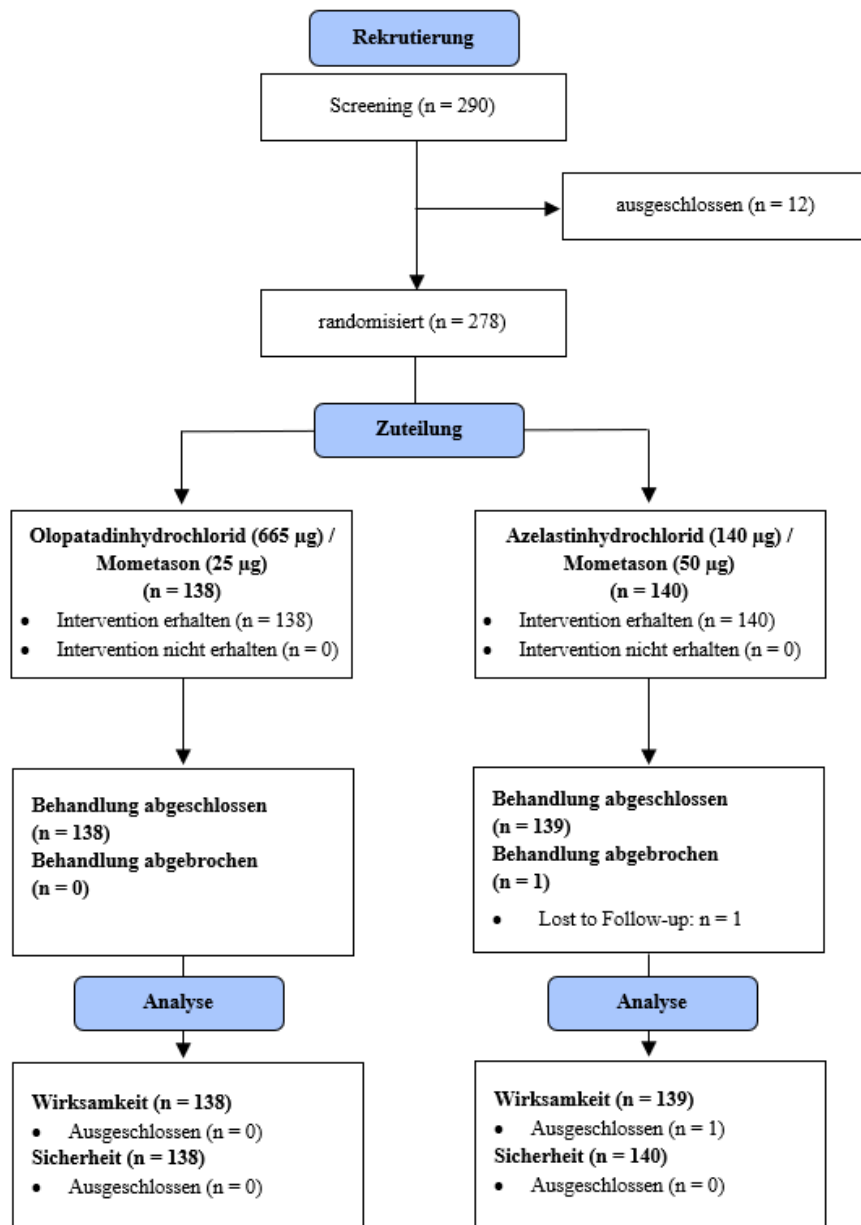


Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie GSP301-306

In der Studie GSP301-306 war das mittlere Alter der Patienten in den Behandlungsarmen vergleichbar (Olopatadin/Mometason-Arm: 36,3 Jahre; Azelastin/Mometason-Arm: 38,0 Jahre). Im Olopatadin/Mometason-Arm lag der Anteil der weiblichen Patienten höher (59,4 %), während im Azelastin/Mometason-Arm die Geschlechterverteilung ausgeglichen war.

Die eingeschlossenen Patienten wiesen zu Beginn der Studie mäßig bis stark ausgeprägte Symptome einer AR auf. So lag der durchschnittliche rTNSS-Wert, der rückblickend für die letzten zwölf Stunden ausgewertet wurde, zu *Baseline* in beiden Behandlungsarmen bei 9,8 Punkten und der durchschnittliche rTOSS bei 5,3 bzw. 5,2 Punkten.

Insgesamt war die eingeschlossene Studienpopulation hinsichtlich der *Baseline*-Charakteristika über die Behandlungsarme relativ homogen. Es ist davon auszugehen, dass die leichten Unterschiede in der Verteilung von Merkmalen die Studienergebnisse nicht beeinflussen konnten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In die Studie GSP301-306 wurden 278 Patienten aus Russland eingeschlossen. Die Patienten in beiden Behandlungsarmen waren fast ausschließlich kaukasischer Abstammung (Olopatadin/Mometason-Arm: 100 %; Azelastin/Mometason-Arm: 99,3 %). Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, sodass sich ethnische bzw. regionale Unterschiede voraussichtlich nicht auf die Studienergebnisse auswirken.

In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GSP301-PoC	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GSP301-306	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Quelle: Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan und Studienbericht der Studie GSP301-PoC (8, 10, 13) und der Studie GSP301-306 (9, 11, 14)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GSP301-PoC

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine fünfarmige, doppelblinde, kontrollierte und randomisierte Phase II (*Proof of Concept*)-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels computergenerierter Randomisierungsliste erzeugt, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Prüfer waren bezüglich der Behandlungszuteilung verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde ein *Double-Dummy*-Verfahren verwendet.

Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als *niedrig* eingestuft.

Studie GSP301-306

Bei der supportiv dargestellten Studie GSP301-306 handelt es sich um eine multizentrische, zweiarmige, offene, kontrollierte und randomisierte Phase III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IWRS erzeugt, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Das Ausmaß des durch das offene Studiendesign gegebenen Verzerrungspotenzials wird auf Endpunktebene diskutiert, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet.

Darüber hinaus wurden auf Studienebene keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als *niedrig* eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	GSP301-PoC	GSP301-306
Mortalität		
Todesfälle	- ^a	- ^a
Morbidität		
Mittlere Veränderung des TNSS-Wertes	x ^b	x ^b
Mittlere Veränderung der individuellen NSS-Werte „Juckreiz“, „Rhinorrhoe“, „Niesen“ und „nasale Obstruktion“	x ^b	-
Mittlere Veränderung des TOSS-Wertes	x ^b	x ^c
Mittlere Veränderung des TSS-Wertes	x ^b	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Mittlere Veränderung des „Global Assessment“-Wertes des EEC-QoLQ	x	-
Mittlere Veränderung in den Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“ des EEC-QoLQ	x	-
Mittlere Veränderung des „RQLQ-TOTAL“-Wertes des RQLQ	-	x
Sicherheit		
UE	x	x
Todesfälle	x	x
a: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte in den Studien GSP301-PoC und GSP301-306 im Rahmen der Sicherheitsanalysen und wird im vorliegenden Dossier für die Nutzendimension Sicherheit dargestellt. b: Die Erhebung der Symptomschwere erfolgte unmittelbar (Symptomschwere zum Zeitpunkt der Erfassung). c: Die Erhebung der Symptomschwere erfolgte als rückblickender Wert (Symptomschwere über die letzten zwölf Stunden vor dem Zeitpunkt der Erfassung). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Die Erfassung von Todesfällen erfolgte in den Studien GSP301-PoC und GSP301-306 im Rahmen der Sicherheitsanalysen und wird im vorliegenden Dossier für die Nutzendimension Sicherheit dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 TNSS – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von TNSS

Studie	Operationalisierung
GSP301-PoC	<p>Der Fragebogen TNSS ist ein Standardinstrument zur Erhebung der nasalen Symptome einer AR. Der TNSS besteht aus einem aufsummierten Wert (Gesamtwert), welcher anhand patientenberichteter Bewertungsskalen zur Schwere der vier individuellen nasalen Symptome „nasale Obstruktion“, „Niesen“, „Juckreiz“, und „Rhinorrhoe“ erhoben wird. Die Beurteilung der Symptomschwere erfolgt auf Basis einer 4-Punkte-Skala (0 - 3 Punkte) für jede der Bewertungsskalen, wobei ein höherer Wert eine stärkere Symptombelastung bedeutet. Insgesamt ist für den TNSS ein Gesamtwert von bis zu 12 Punkten und für die einzelnen Bewertungsskalen Werte von bis zu 3 Punkten möglich.</p> <p>Die Erhebung des TNSS zur momentanen Symptomatik (iTNSS) erfolgte zu den Visiten 2, 3, 4 und 5.</p> <p>Zu Visite 2 (<i>Priming</i>-Visite, Tag -1) sollten die Patienten die Fragebögen eine Stunde vor Allergenexposition in der EEC sowie alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung ausfüllen.</p> <p>Zu Visite 3 (Randomisierungsvisite, Tag 1) sollten die Patienten vor Erhalt der ersten Studienmedikation ihre Symptome sowohl vor der EEC-Sitzung als auch alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung anhand der TNSS Bewertungsskalen dokumentieren. Nach sechs Stunden in der EEC erhielten die Patienten ihre erste Studienmedikation, anschließend wurde die Allergenexposition in der EEC für weitere vier Stunden fortgeführt. Die Symptome wurden jeweils direkt vor der Behandlung und zu Minute 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 und Stunde 1 nach Behandlung sowie nachfolgend alle 30 min bis zum Ende der EEC-Sitzung erhoben.</p> <p>Zu Visite 4 (<i>Priming</i>-Visite nach Behandlung, Tag 14) sollten die Patienten die Fragebögen eine Stunde vor Allergenexposition in der EEC sowie alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung ausfüllen.</p> <p>Zu Visite 5 (Abschlussvisite, Tag 15) erfolgte die Erhebung der Symptome vor der EEC-Sitzung ohne vorherige Behandlung mit der Studienmedikation sowie alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für die nasale Symptomatik, erhoben mittels TNSS, die folgende Auswertung in der ITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des iTNSS-Wertes von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 • Mittlere Veränderung der individuellen iNSS-Werte „Juckreiz“, „Rhinorrhoe“, „Niesen“ und „nasale Obstruktion“ von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 <p>Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
GSP301-306	<p>Die Beschreibung des Fragebogens ist identisch zur Beschreibung für die Studie GSP301-PoC.</p> <p>Die Erhebung des TNSS erfolgte über die 14-tägige Behandlungsperiode täglich am Morgen und am Abend zur momentanen Symptomatik (iTNSS). Der Mittelwert der beiden TNSS-Werte wurde als täglicher TNSS-Wert berechnet.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für die nasale Symptomatik erhoben mittels TNSS die folgende Auswertung in der mITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des iTNSS-Wertes von <i>Baseline</i> über den 14-tägigen Behandlungszeitraum <p>Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TNSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GSP301-PoC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GSP301-306	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Quelle: Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan und Studienbericht der Studie GSP301-PoC (8, 10, 13) und der Studie GSP301-306 (9, 11, 14)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GSP301-PoC

Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten anhand des TNSS-Fragebogens berichtet. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns in der Studie GSP301-PoC hatten die Patienten keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Studie GSP301-306

Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten anhand des TNSS-Fragebogens berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns in der Studie GSP301-306 hatten die Patienten Kenntnis über ihre Therapiezuweisung. Allerdings wurde in beiden Armen eine aktive Studienmedikation bestehend aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum verabreicht (*Head-to-Head-Studie*), was die Auswirkungen der fehlenden Verblindung minimieren sollte. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Für die Studie GSP301-306 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt TNSS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GSP301-PoC

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des iTNSS-Wertes von *Baseline* (Tag 1) zu Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	7,08 (2,18)	7,83 (2,41)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	8,07 (2,32)	8,67 (2,49)
Tag 14 (<i>Priming</i> nach Behandlung)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	2,40 (2,10)	3,88 (2,95)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	3,31 (2,97)	4,80 (3,32)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-4,874 (0,478) [-5,8108; -3,9371]	-3,786 (0,494) [-4,754; -2,817]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-1,088 [-2,456; 0,281] 0,1180	
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,37 [-0,84; 0,09]	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population.</p> <p>c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Veränderung des mittleren iTNSS-Wertes von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -4,874 Punkten ($\pm 0,478$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -3,786 Punkten ($\pm 0,494$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -1,088 [-2,456; 0,281]; $p = 0,1180$; Hedges'g [95 %-KI] = -0,37 [-0,84; 0,09]; Tabelle 4-23).

In Abbildung 4-6 wird der zeitliche Verlauf des TNSS-Werts von Tag -1 bis Tag 15 dargestellt.

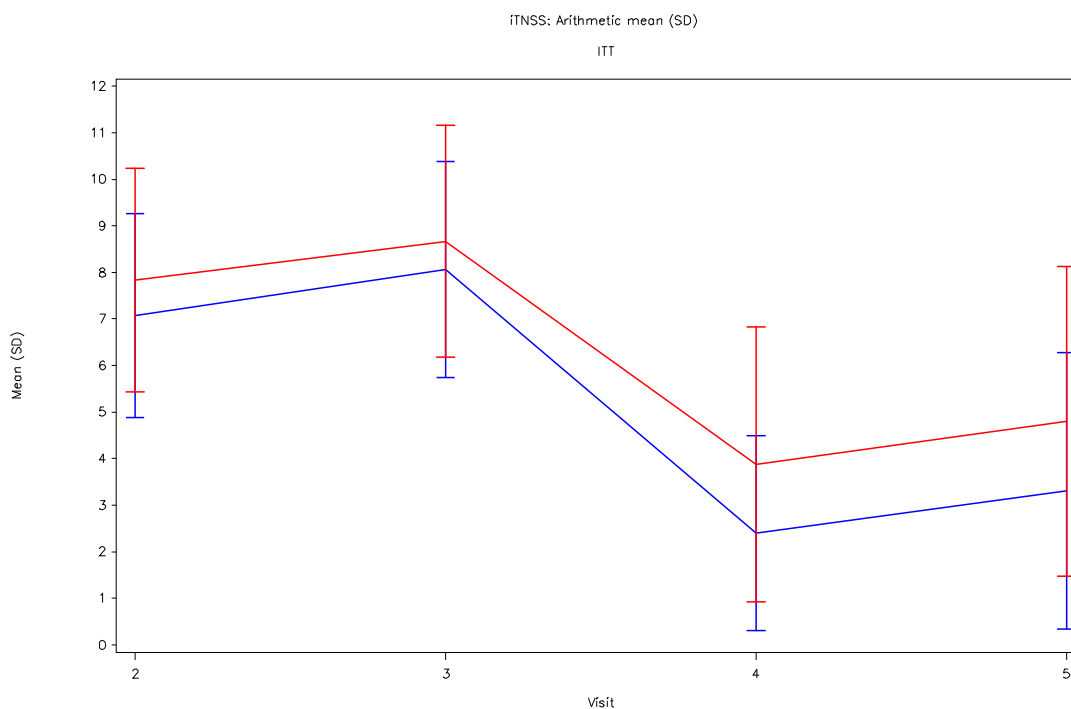


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf des mittleren iTNSS-Werts von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot

Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des individuellen iNSS zu „Juckreiz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	1,66 (0,59)	1,96 (0,65)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	1,88 (0,61)	2,11 (0,74)
Tag 14 (<i>Priming</i> nach Behandlung)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	0,61 (0,57)	0,99 (0,80)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	0,76 (0,73)	1,21 (0,88)

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-1,175 (0,122) [-1,4141; -0,9358]	-0,863 (0,125) [-1,1080; -0,6180]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,312 [-0,660; 0,036] 0,0787	
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,42 [-0,89; -0,05]	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population.</p> <p>c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Veränderung des mittleren individuellen iNSS-Wertes zu „Juckreiz“ von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -1,175 Punkten ($\pm 0,122$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -0,863 Punkten ($\pm 0,125$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,312 [-0,660; 0,036]; p = 0,0787; Hedges'g [95 %-KI] = -0,42 [-0,89; -0,05]; Tabelle 4-24)

In Abbildung 4-7 wird der zeitliche Verlauf des individuellen iNSS zu „Juckreiz“ von Tag -1 bis Tag 15 dargestellt.

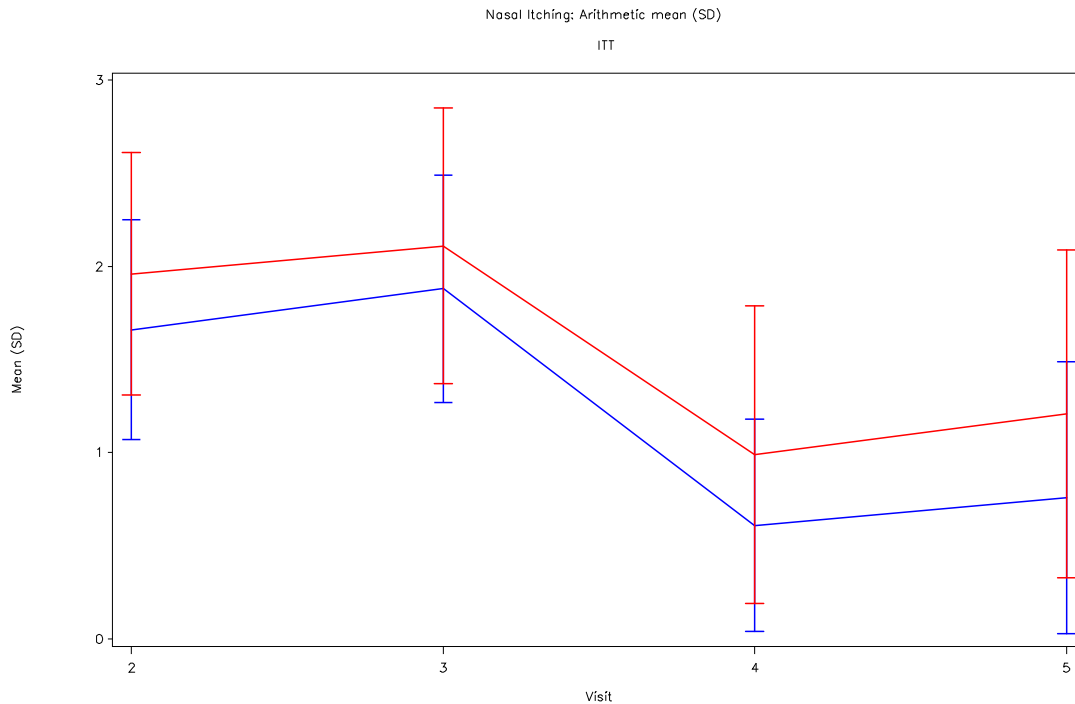


Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf des mittleren individuellen iNSS zu „Juckreiz“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot

Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des individuellen iNSS zu „Rhinorrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	1,83 (0,61)	1,93 (0,68)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	2,03 (0,65)	2,19 (0,77)
Tag 14	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	0,60 (0,61)	1,00 (0,78)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	0,73 (0,82)	1,21 (0,90)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-1,337 (0,129) [-1,5898; -1,0841]	-0,973 (0,133) [-1,2336; -0,7123]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,364 [-0,733; 0,005] 0,0530	

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,46 [-0,93; 0,005]	

a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.
b: Analysepopulation: ITT-Population.
c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem *Baseline*-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.
Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Veränderung des mittleren individuellen iNSS-Wertes zu „Rhinorrhoe“ von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -1,337 Punkten ($\pm 0,129$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -0,973 Punkten ($\pm 0,133$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,364 [-0,733; 0,005]; $p = 0,0530$; Hedges'g [95 %-KI] = -0,46 [-0,93; 0,005]; Tabelle 4-25)

In Abbildung 4-8 wird der zeitliche Verlauf des individuellen iNSS zu „Rhinorrhoe“ von Tag -1 bis Tag 15 (Visite 2, 3, 4 und 5) dargestellt.

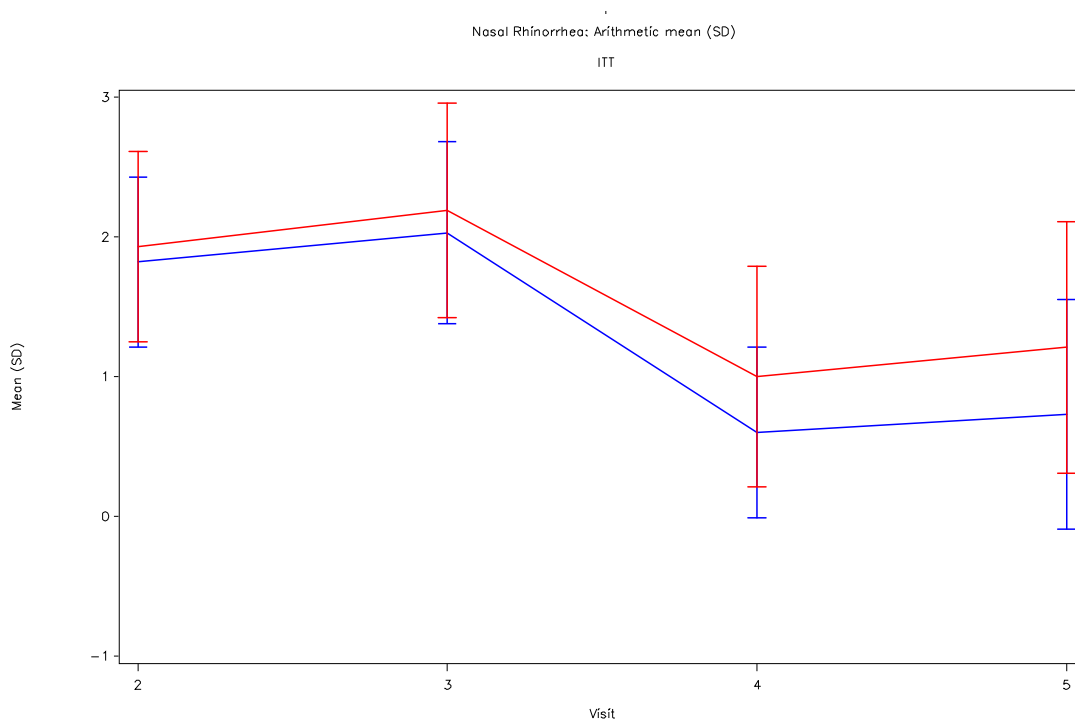


Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf des mittleren individuellen iNSS zu „Rhinorrhoe“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot

Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des individuellen iNSS zu „Niesen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	1,60 (0,65)	1,80 (0,73)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	1,85 (0,71)	1,94 (0,80)
Tag 14	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	0,41 (0,49)	0,75 (0,76)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	0,72 (0,85)	0,92 (0,82)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-1,155 (0,129) [-1,4078; -0,9021]	-1,005 (0,133) [-1,265; -0,7443]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,150 [-0,517; 0,216] 0,4178	
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,19 [-0,65; 0,27]	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population.</p> <p>c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Veränderung des mittleren individuellen iNSS-Wertes zu „Niesen“ von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -1,155 Punkten ($\pm 0,129$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -1,005 Punkten ($\pm 0,133$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,150 [-0,517; 0,216]; p = 0,4178; Hedges'g [95 %-KI] = -0,19 [-0,65; 0,27]; Tabelle 4-26).

In Abbildung 4-9 wird der zeitliche Verlauf des individuellen iNSS zu „Niesen“ von Tag -1 bis Tag 15 (Visite 2, 3, 4 und 5) dargestellt.

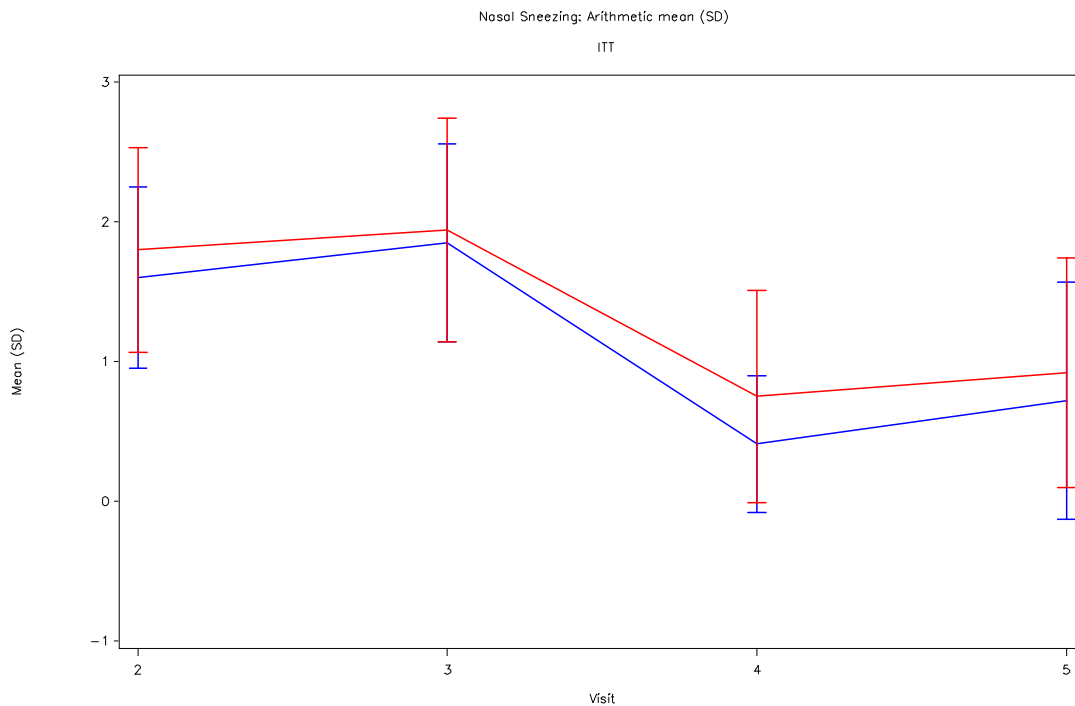


Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf des mittleren individuellen iNSS zu „Niesen“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot

Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des individuellen iNSS zu „nasale Obstruktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	1,99 (0,52)	2,14 (0,61)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	2,30 (0,58)	2,43 (0,57)
Tag 14	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	0,79 (0,64)	1,13 (0,77)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	1,09 (0,79)	1,46 (0,91)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-1,216 (0,131) [-1,4727; -0,9592]	-0,932 (0,136) [-1,1985; -0,6654]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,284 [-0,659; 0,092] 0,1371	

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,35 [-0,82; 0,11]	

a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.
b: Analysepopulation: ITT-Population.
c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem *Baseline*-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.
Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Veränderung des mittleren individuellen iNSS-Wertes zu „nasale Obstruktion“ von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -1,216 Punkten ($\pm 0,131$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -0,932 Punkten ($\pm 0,136$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,284 [-0,659; 0,092]; $p = 0,1371$; Hedges'g [95 %-KI] = -0,35 [-0,82; 0,11]; Tabelle 4-27).

Abbildung 4-10 wird der zeitliche Verlauf des individuellen iNSS zu „nasale Obstruktion“ von Tag -1 bis Tag 15 (Visite 2, 3, 4 und 5) dargestellt.

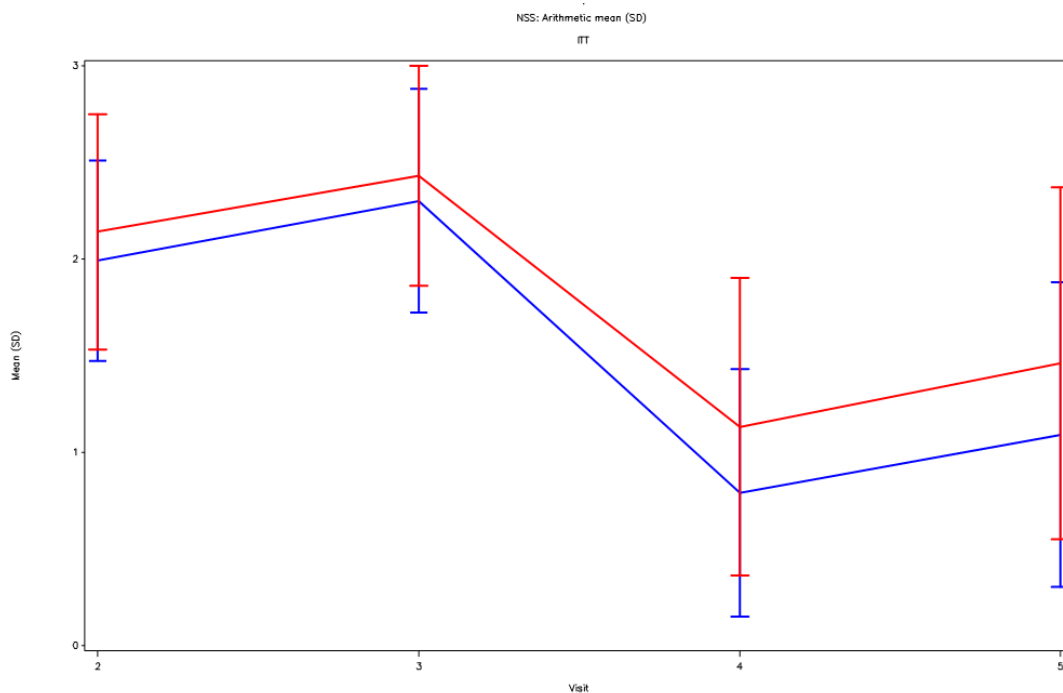


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf des mittleren individuellen iNSS zu „nasale Obstruktion“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot

Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Studie GSP301-306 (supportive Darstellung)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des iTNSS-Wertes von *Baseline* über den 14-tägigen Behandlungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-306		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Mometason
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	138/138 (100,0)	139/139 (100,0)
	MW (SD)	9,4 (2,01)	9,4 (2,20)
Tag 2	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	128/139 (92,1)
	MW (SD)	8,6 (2,89)	8,4 (3,18)
Tag 3	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	128/139 (92,1)
	MW (SD)	7,6 (2,82)	7,6 (2,90)
Tag 4	n ^a /N ^b (%)	127/138 (92,0)	129/139 (92,8)
	MW (SD)	6,5 (2,87)	6,9 (2,85)
Tag 5	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	5,7 (2,82)	6,2 (2,80)
Tag 6	n ^a /N ^b (%)	127/138 (92,0)	129/139 (92,8)
	MW (SD)	4,9 (2,74)	5,4 (2,73)
Tag 7	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	131/139 (94,2)
	MW (SD)	4,3 (2,62)	4,8 (2,62)
Tag 8	n ^a /N ^b (%)	138/138 (100,0)	138/139 (99,3)
	MW (SD)	3,8 (2,32)	4,4 (2,39)
Tag 9	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	3,4 (2,21)	4,0 (2,37)
Tag 10	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	2,7 (2,06)	3,2 (2,11)
Tag 11	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	2,3 (1,82)	2,7 (2,11)
Tag 12	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	129/139 (92,8)
	MW (SD)	1,7 (1,71)	2,1 (1,94)
Tag 13	n ^a /N ^b (%)	127/138 (92,0)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	1,3 (1,72)	1,5 (1,89)
Tag 14	n ^a /N ^b (%)	126/138 (91,3)	129/139 (92,8)
	MW (SD)	1,1 (1,47)	1,3 (1,87)

GSP301-306		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Mometason
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Mometason			
Veränderung von <i>Baseline</i> über den 14-tägigen Behandlungszeitraum	Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-5,3488 (0,1432) [-5,6308; -5,0669]	-4,9889 (0,1411) [-5,2667; -4,7111]
	Δ LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,3599 [-0,7298; 0,009966] 0,0565	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: mITT-Population.</p> <p>c: Für die Berechnung der Veränderung von <i>Baseline</i> sowie der Zwischenarmunterschiede wurde ein MMRM-Modell adjustiert für die Studienmedikation, das Studienzentrum, den Studientag und dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariaten und der Behandlung zum Studientag als Interaktion verwendet.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-306 (9)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Veränderung des mittleren iTNSS-Wertes von *Baseline* über den 14-tägigen Behandlungszeitraum lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -5,3488 Punkten ($\pm 0,1432$) und im Azelastin/Mometason-Arm bei -4,9889 Punkten ($\pm 0,1411$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,3599 [-0,7298; 0,009966]; p = 0,0565; Tabelle 4-28).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da in der für die Bewertung herangezogenen Studie GSP301-PoC und der unterstützend dargestellten Studie GSP301-306 Vergleiche gegenüber unterschiedlichen Vergleichstherapien durchgeführt wurden und sich die Ergebnisse somit nicht zusammenfassen lassen. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.2 TOSS – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung von TOSS

Studie	Operationalisierung
GSP301-PoC	<p>Der Fragebogen TOSS wird zur Erhebung der okulären Symptome einer AR verwendet. Der TOSS besteht aus einem aufsummierten Wert (Gesamtwert), welcher anhand patientenberichteter Bewertungsskalen zur Schwere der drei okulären Symptome „Augenjucken/Augenbrennen“, „tränennde Augen“ und „Augenrötung“ erhoben wird. Die Beurteilung der Symptomschwere erfolgt auf Basis einer 4-Punkte-Skala (0 - 3 Punkte) für jede der Bewertungsskalen, wobei ein höherer Wert eine stärkere Symptombelastung bedeutet. Insgesamt ist für den TOSS ein Gesamtwert von bis zu 9 Punkten und für die einzelnen Bewertungsskalen Werte von bis zu 3 Punkten möglich.</p> <p>Die Erhebung des TOSS zur momentanen Symptomatik (iTOSS) erfolgte zu den Visiten 2, 3, 4 und 5.</p> <p>Zu Visite 2 (<i>Priming-Visite</i>, Tag -1) sollten die Patienten die Fragebögen eine Stunde vor Allergenexposition in der EEC sowie alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung ausfüllen.</p> <p>Zu Visite 3 (Randomisierungsvisite, Tag 1) sollten die Patienten vor Erhalt der ersten Studienmedikation ihre Symptome sowohl vor der EEC-Sitzung als auch alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung anhand der TOSS Bewertungsskalen dokumentieren. Nach sechs Stunden in der EEC erhielten die Patienten ihre erste Studienmedikation, anschließend wurde die Allergenexposition in der EEC für weitere vier Stunden fortgeführt. Die Symptome wurden jeweils direkt vor der Behandlung und zu Minute 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 und Stunde 1 nach Behandlung sowie nachfolgend alle 30 min bis zum Ende der EEC-Sitzung erhoben.</p> <p>Zu Visite 4 (<i>Priming-Visite</i> nach Behandlung, Tag 14) sollten die Patienten die Fragebögen eine Stunde vor Allergenexposition in der EEC sowie alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung ausfüllen.</p> <p>Zu Visite 5 (Abschlussvisite, Tag 15) erfolgte die Erhebung der Symptome vor der EEC-Sitzung ohne vorherige Behandlung mit der Studienmedikation sowie alle 30 min während der sechsstündigen EEC-Sitzung.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für die okuläre Symptomatik erhoben mittels TOSS die folgende Auswertung in der ITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des iTOSS-Wertes von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 <p>Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
GSP301-306	<p>Die Beschreibung des Fragebogens ist identisch zur Beschreibung für die Studie GSP301-PoC. Die Erhebung des TOSS erfolgte über die 14-tägige Behandlungsperiode täglich am Morgen und am Abend rückblickend für die letzten 12 Stunden (rTOSS). Der Mittelwert der beiden TOSS-Werte wurde als täglicher TOSS-Wert berechnet.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für die okuläre Symptomatik, erhoben mittels TOSS, die folgende Auswertung in der mITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des rTOSS-Wertes von <i>Baseline</i> über den 14-tägigen Behandlungszeitraum <p>Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TOSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GSP301-PoC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GSP301-306	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Quelle: Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan und Studienbericht der Studie GSP301-PoC (8, 10, 13) und der Studie GSP301-306 (9, 11, 14)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GSP301-PoC

Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten anhand des TOSS-Fragebogens berichtet. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns in der Studie GSP301-PoC hatten die Patienten keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Studie GSP301-306

Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten anhand des TOSS-Fragebogens berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns in der Studie GSP301-306 hatten die Patienten Kenntnis über ihre Therapiezuweisung. Allerdings wurde in beiden Armen eine aktive Studienmedikation bestehend aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum verabreicht (*Head-to-Head-Studie*), was die Auswirkungen der fehlenden Verblindung minimieren sollte. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Für die Studie GSP301-306 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt TOSS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GSP301-PoC

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des iTOSS-Wertes von *Baseline* (Tag 1) zu Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	3,63 (1,78)	4,30 (2,43)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	4,31 (1,85)	4,78 (2,10)
Tag 14 (<i>Priming</i> nach Behandlung)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	1,45 (1,46)	2,38 (2,20)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	2,49 (2,07)	3,27 (2,47)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-1,920 (0,353) [-2,6118; -1,2281]	-1,373 (0,363) [-2,0844; -0,6615]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,547 [-1,553; 0,459] 0,2832	
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,25 [-0,72; 0,21]	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population.</p> <p>c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Veränderung des mittleren iTOSS-Wertes von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -1,920 Punkten ($\pm 0,353$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -1,373 Punkten ($\pm 0,363$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,547 [-1,553; 0,459]; p = 0,2832; Hedges'g [95 %-KI] = -0,25 [-0,72; 0,21]; Tabelle 4-31).

In Abbildung 4-11 wird der zeitliche Verlauf des iTOSS-Werts von Tag -1 bis Tag 15 (Visite 2, 3, 4 und 5) dargestellt.

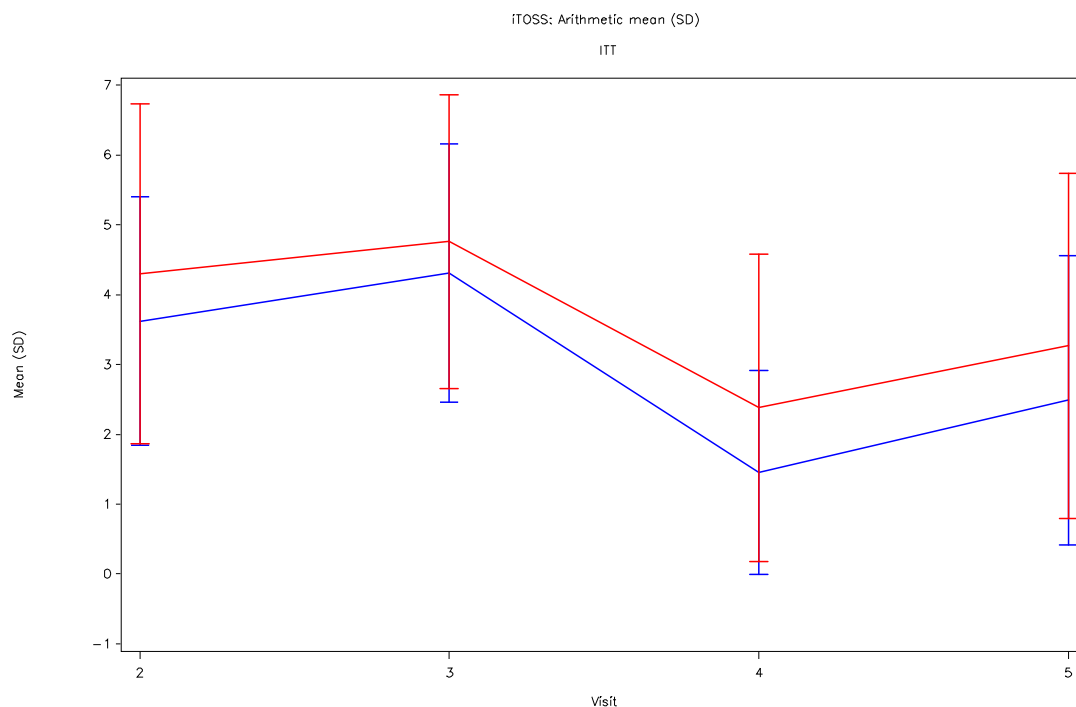


Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf des mittleren iTOSS-Werts von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot

Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Studie GSP301-306 (supportive Darstellung)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des rTOSS-Wertes von *Baseline* über den 14-tägigen Behandlungszeitraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-306		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Mometason
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	126/138 (91,3)	129/139 (92,8)
	MW (SD)	5,1 (2,78)	5,1 (2,70)
Tag 2	n ^a /N ^b (%)	129/138 (93,5)	129/139 (92,8)
	MW (SD)	4,3 (2,70)	4,7 (2,62)
Tag 3	n ^a /N ^b (%)	129/138 (93,5)	129/139 (92,8)
	MW (SD)	3,6 (2,49)	4,0 (2,51)
Tag 4	n ^a /N ^b (%)	129/138 (93,5)	129/139 (92,8)
	MW (SD)	2,9 (2,25)	3,6 (2,49)
Tag 5	n ^a /N ^b (%)	129/138 (93,5)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	2,5 (2,12)	3,1 (2,31)
Tag 6	n ^a /N ^b (%)	129/138 (93,5)	131/139 (94,2)
	MW (SD)	2,2 (1,92)	2,8 (2,20)

GSP301-306		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Mometason
Tag 7	n ^a /N ^b (%)	138/138 (100,0)	138/139 (99,3)
	MW (SD)	1,9 (1,70)	2,4 (1,99)
Tag 8	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	1,7 (1,71)	2,2 (1,90)
Tag 9	n ^a /N ^b (%)	129/138 (93,5)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	1,4 (1,56)	1,8 (1,69)
Tag 10	n ^a /N ^b (%)	129/138 (93,5)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	1,1 (1,33)	1,5 (1,62)
Tag 11	n ^a /N ^b (%)	129/138 (93,5)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	0,9 (1,27)	1,2 (1,55)
Tag 12	n ^a /N ^b (%)	128/138 (92,8)	130/139 (93,5)
	MW (SD)	0,7 (1,16)	0,9 (1,48)
Tag 13	n ^a /N ^b (%)	127/138 (92,0)	129/139 (92,8)
	MW (SD)	0,6 (1,05)	0,7 (1,26)
Tag 14	n ^a /N ^b (%)	132/138 (95,7)	136/139 (97,8)
	MW (SD)	0,6 (1,08)	0,7 (1,22)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Mometason			
Veränderung von <i>Baseline</i> über den 14-tägigen Behandlungszeitraum	Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-2,9845 (0,1275) [-3,2355; -2,7334]	-2,5713 (0,1278) [-2,8230; -2,3195]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,4132 [-0,7643; -0,06217] 0,0212	
Die Erhebung des TOSS erfolgte als rückblickender Wert (Symptomschwere über die letzten zwölf Stunden vor dem Zeitpunkt der Erfassung).			
a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.			
b: Analysepopulation: mITT-Population.			
c: Für die Berechnung der Veränderung von <i>Baseline</i> sowie der Zwischenarmunterschiede wurde ein MMRM-Modell adjustiert für die Studienmedikation, das Studienzentrum, den Studientag und dem <i>Baseline</i> -Wert als Kovariaten und der Behandlung zum Studientag als Interaktion verwendet.			
Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-306 (9)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Veränderung des mittleren rTOSS-Wertes von *Baseline* über den 14-tägigen Behandlungszeitraum lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -2,9845 Punkten ($\pm 0,1275$) und im Azelastin/Mometason-Arm bei -2,5713 Punkten ($\pm 0,1278$). Der Unterschied gegenüber Azelastin/Mometason bezüglich der Veränderung des mittleren rTOSS-Wertes ist statistisch signifikant zugunsten von Olopatadin/Mometason (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,4132 [-0,7643; -0,06217]; p = 0,0212; Tabelle 4-32).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da in der für die Bewertung herangezogenen Studie GSP301-PoC und der unterstützend dargestellten Studie GSP301-306 Vergleiche gegenüber unterschiedlichen Vergleichstherapien durchgeführt wurden und sich die Ergebnisse somit nicht zusammenfassen lassen. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.3 TSS – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von TSS

Studie	Operationalisierung
GSP301-PoC	<p>Der TSS-Wert stellt die Summe der vier individuellen Werte des TNSS und der drei Werte der individuellen okulären Symptome des TOSS dar.</p> <p>Die Erhebung des TSS zur momentanen Symptomatik (iTSS) erfolgte zu den Visiten 2, 3, 4 und 5. Weitere Informationen sind der Beschreibung der Fragebögen TNSS und TOSS zu entnehmen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für die nasale und okuläre Symptomatik erhoben mittels TSS die folgende Auswertung in der ITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des iTSS-Wertes von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 <p>Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GSP301-PoC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan und Studienbericht der Studie GSP301-PoC (8, 10, 13)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GSP301-PoC

Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten anhand des TSS-Wertes berichtet. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns in der Studie GSP301-PoC hatten die Patienten keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt TSS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GSP301-PoC

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des iTSS-Wertes von *Baseline* (Tag 1) zu Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	10,71 (3,71)	12,13 (4,57)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	12,38 (3,87)	13,45 (4,15)
Tag 14 (<i>Priming</i> nach Behandlung)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	3,85 (3,34)	6,25 (4,91)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	5,79 (4,86)	8,08 (5,55)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-6,785 (0,787) [-8,3275; -5,2424]	-5,169 (0,811) [-6,7585; -3,5794]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-1,616 [-3,865; 0,633] 0,1571	
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,34 [-0,80; 0,13]	
a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.			
b: Analysepopulation: ITT-Population.			
c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i> -Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.			
Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Veränderung mittleren iTSS-Wertes von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -6,785 Punkten ($\pm 0,787$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -5,169 Punkten ($\pm 0,811$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -1,616 [-3,865; 0,633]; p = 0,1571; Hedges'g [95 %-KI] = -0,34 [-0,80; 0,13]; Tabelle 4-35).

In Abbildung 4-12 wird der zeitliche Verlauf des iTSS-Werts von Tag -1 bis Tag 15 (Visite 2, 3, 4 und 5) dargestellt.

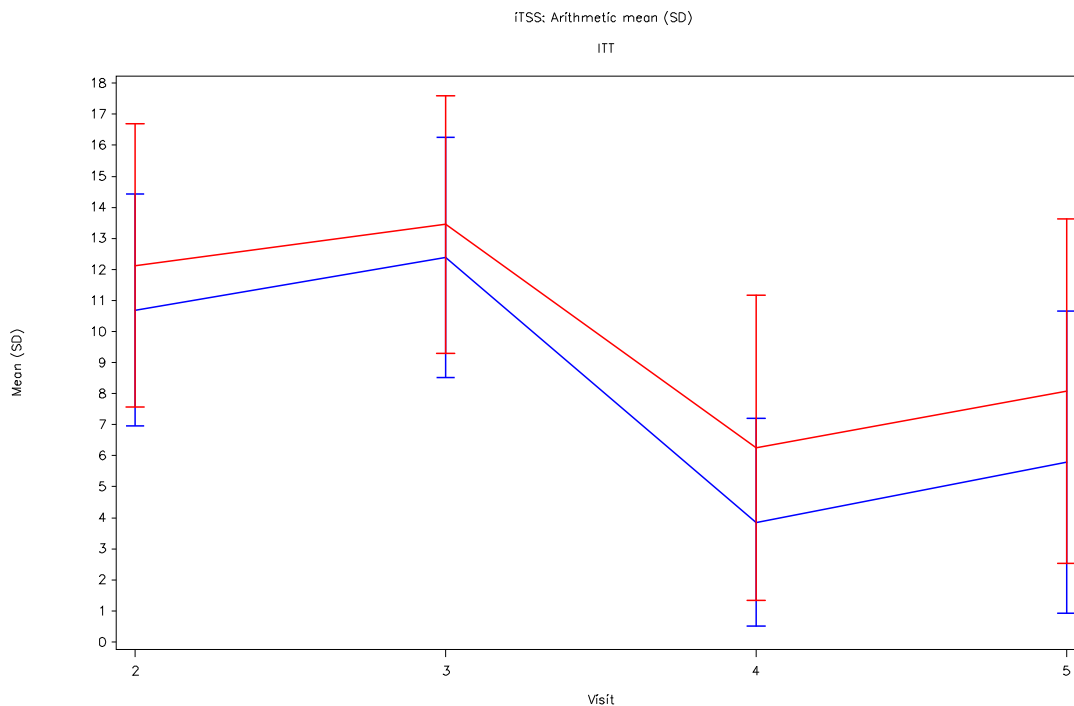


Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf des mittleren iTSS-Werts von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot

Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da der Endpunkt TSS nur in der Studie GSP301-PoC erhoben wurde. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 EEC-QoLQ – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung von EEC-QoLQ

Studie	Operationalisierung
GSP301-PoC	<p>Zwei Versionen des Fragebogens EEC-QoLQ sollen vom Patienten vor bzw. nach der Exposition mit Ambrosia-Pollen in der EEC ausgefüllt werden. Die Version des Fragebogens, die vor dem EEC verwendet wird, setzt sich aus den drei Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“ zusammen. Die Version des Fragebogens, die nach dem EEC eingesetzt wird, enthält zusätzlich die Domäne „Global Assessment“. Jede Domäne besteht aus mehreren Fragen, die vom Patienten auf einer Skala von null bis sechs beurteilt werden, wobei ein niedrigerer Punktwert mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Die Erhebung des EEC-QoLQ erfolgt zu den Visiten 2 (<i>Priming</i>-Visite, Tag -1) und 4 (<i>Priming</i>-Visite nach Behandlung, Tag 14) vor Allergenexposition in der EEC (prä EEC) und direkt vor Beendigung der EEC-Sitzung (post EEC) sowie zu Visite 5 (Abschlussvisite, Tag 15) direkt vor Beendigung der EEC-Sitzung (post EEC). Zu Visite 3 (Randomisierungsvisite, Tag 1) erfolgte die Erhebung des EEC-QoLQ nach der sechsstündigen Allergenexposition in der EEC, unmittelbar vor Einnahme der ersten Studienmedikation und vor Fortsetzung der EEC-Sitzung für weitere 4 Stunden.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EEC-QoLQ, die folgende Auswertung in der ITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des „Global Assessment“-Wertes des EEC-QoLQ (post EEC) von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 • Mittlere Veränderung in den Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“ des EEC-QoLQ (post EEC) von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 <p>Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EEC-QoLQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GSP301-PoC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Quelle: Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan und Studienbericht der Studie GSP301-PoC (8, 10, 13)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GSP301-PoC

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde von den Patienten anhand des EEC-QoLQ-Wertes berichtet. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns in der Studie GSP301-PoC hatten die Patienten keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EEC-QoLQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GSP301-PoC

Tabelle 4-38: Ergebnisse für EEC-QoLQ (post-EEC) zu „Global Assessment“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
Global Assessment			
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	4,89 (1,17)	4,31 (1,69)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	4,69 (0,95)	4,44 (1,56)
Tag 14 (<i>Priming</i> nach Behandlung)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	3,06 (1,51)	2,97 (1,66)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	2,86 (1,69)	2,85 (1,69)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-1,775 (0,279) [-2,3218; -1,2281]	-1,732 (0,287) [-2,2945; -1,1694]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,043 [-0,837; 0,750] 0,9138	
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,03 [-0,49; 0,44]	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population.</p> <p>c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die mittlere Veränderung des „Global Assessment“-Wertes des EEC-QoLQ von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -1,775 Punkten ($\pm 0,279$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -1,732 Punkten ($\pm 0,287$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,043 [-0,837; 0,750]; p = 0,9138; Hedges'g = -0,03 [-0,49; 0,44]; Tabelle 4-38).

In Abbildung 4-13 wird der zeitliche Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „Global Assessment“ von Tag -1 bis Tag 15 (Visite 2, 3, 4 und 5) dargestellt.

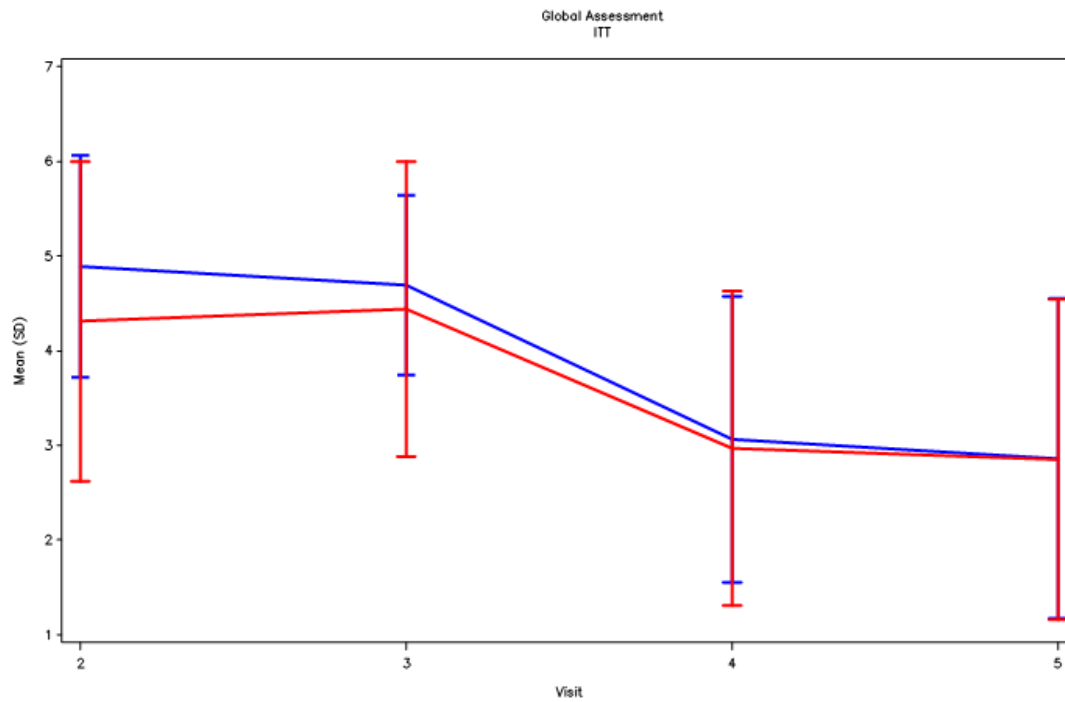


Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „Global Assessment“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot

Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „nicht-nasal/-okulär“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
nicht-nasal/-okulär			
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	16,11 (13,97)	15,94 (13,63)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	15,42 (12,48)	15,22 (13,76)
Tag 14 (<i>Priming</i> nach Behandlung)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	5,58 (7,30)	6,94 (8,50)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	7,11 (7,63)	8,38 (9,11)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-8,034 (1,224) [-10,433; -5,6349]	-6,986 (1,261) [-9,4575; -4,5144]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-1,048 [-4,533; 2,436] 0,5519	
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,14 [-0,60; 0,32]	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population.</p> <p>c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die mittlere Veränderung in der Domäne „nicht-nasal/-okulär“ des EEC-QoLQ von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -8,034 Punkten ($\pm 1,224$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -6,986 Punkten ($\pm 1,261$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -1,048 [-4,533; 2,436]; p = 0,5519; Hedges'g = -0,14 [-0,60; 0,32]; Tabelle 4-39).

In Abbildung 4-14 wird der zeitliche Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „nicht-nasal/-okulär“ von Tag -1 bis Tag 15 (Visite 2, 3, 4 und 5) dargestellt.

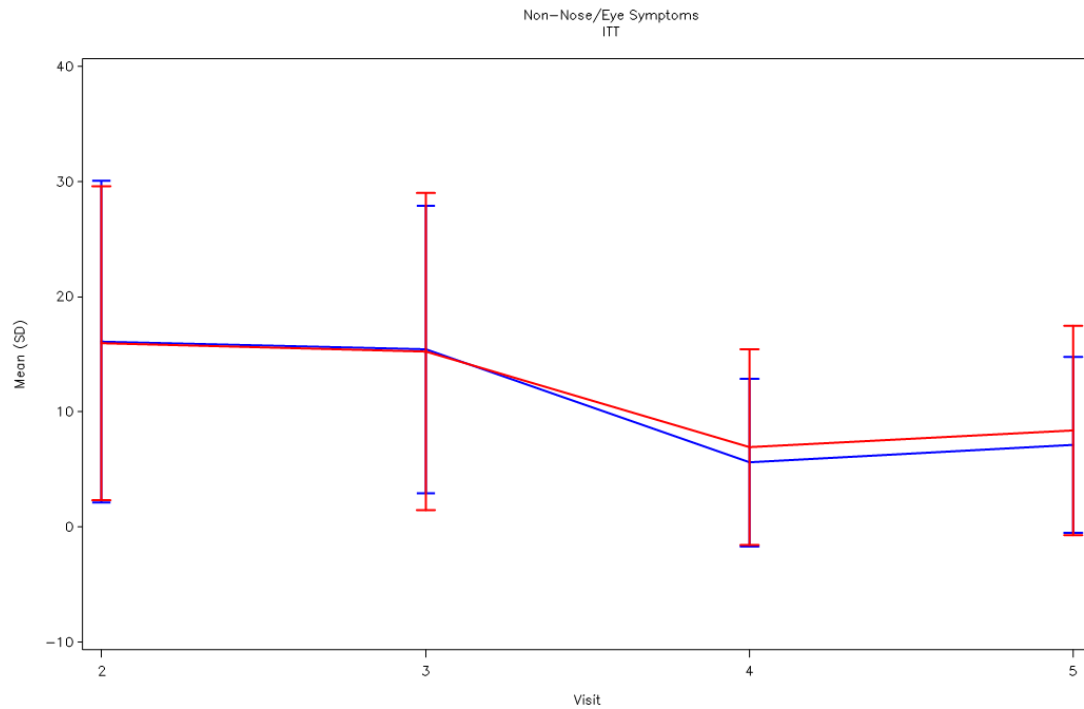


Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „nicht-nasal/-okulär“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot

Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „praktische Probleme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
praktische Probleme			
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	6,86 (2,95)	7,28 (3,69)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	7,31 (2,62)	7,56 (3,44)
Tag 14 (<i>Priming</i> nach Behandlung)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	2,11 (2,47)	3,24 (3,52)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	2,89 (3,18)	3,97 (3,04)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-4,554 (0,490) [-5,5144; -3,5936]	-3,771 (0,505) [-4,7608; -2,7812]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,784 [-2,181; 0,614] 0,2687	
	Hedges'g [95 %-KI]	-0,26 [-0,73; 0,20]	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population.</p> <p>c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die mittlere Veränderung in der Domäne „praktische Probleme“ des EEC-QoLQ von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -4,554 Punkten ($\pm 0,490$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -3,771 Punkten ($\pm 0,505$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,784 [-2,181; 0,614]; p = 0,2687; Hedges'g = -0,26 [-0,73; 0,20]; Tabelle 4-40).

In Abbildung 4-15 wird der zeitliche Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „praktische Probleme“ von Tag -1 bis Tag 15 (Visite 2, 3, 4 und 5) dargestellt.

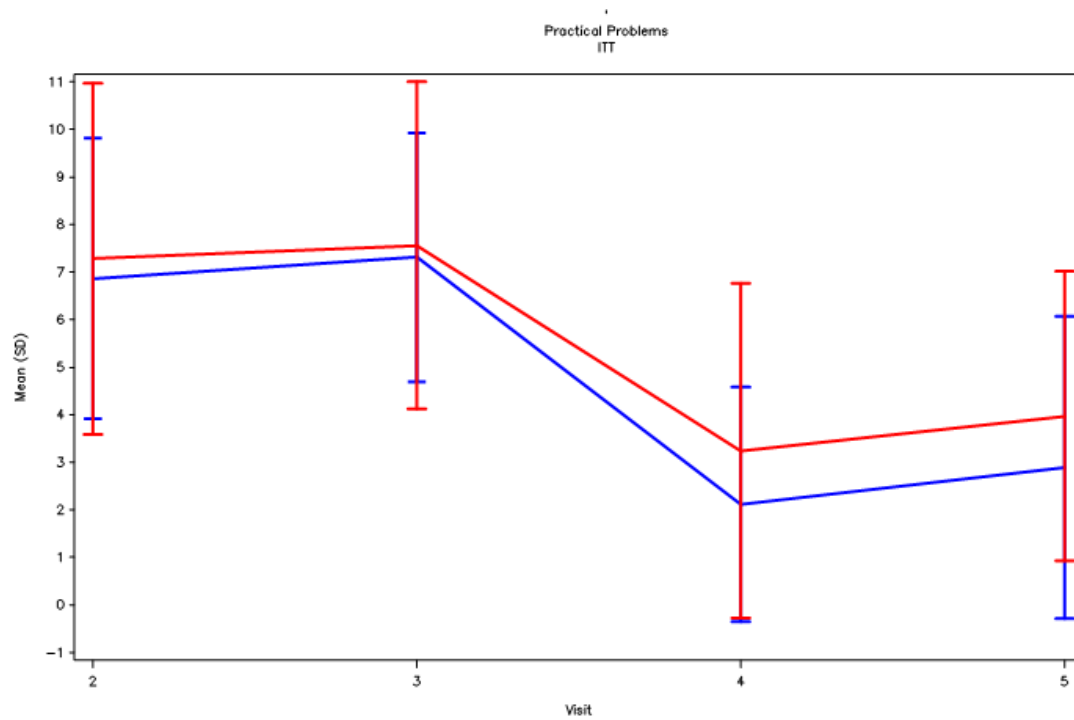


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „praktische Probleme“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot
Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „emotional“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
emotional			
Tag -1 (<i>Priming</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	6,67 (5,00)	5,92 (5,04)
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	36/36 (100,0)
	MW (SD)	6,56 (4,68)	5,78 (4,92)
Tag 14 (<i>Priming</i> nach Behandlung)	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	2,03 (3,32)	2,91 (4,14)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	36/36 (100,0)	34/36 (94,4)
	MW (SD)	2,50 (3,53)	3,47 (4,27)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-3,697 (0,523) [-4,722; -2,6719]	-2,496 (0,536) [-3,546; -1,446]
	ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-1,201 [-2,686; 0,284] 0,1117	
	Hedges'g [95 %-KI]	0,26 [-0,20; 0,73]	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: ITT-Population.</p> <p>c: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die mittlere Veränderung in der Domäne „emotional“ des EEC-QoLQ von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -3,697 Punkten ($\pm 0,523$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -2,496 Punkten ($\pm 0,536$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -1,201 [-2,686; 0,284]; p = 0,1117; Hedges'g = 0,26 [-0,19; 0,73]; Tabelle 4-41).

In Abbildung 4-16 wird der zeitliche Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „emotional“ von Tag -1 bis Tag 15 (Visite 2, 3, 4 und 5) dargestellt.

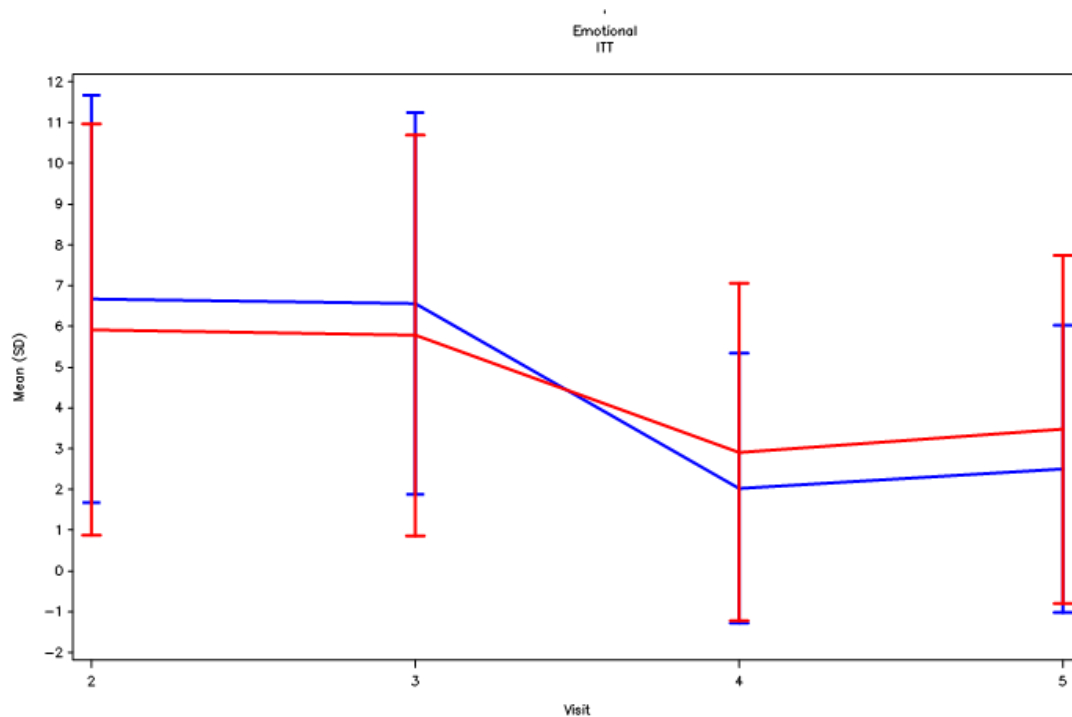


Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf des EEC-QoLQ (post-EEC) in der Domäne „emotional“ von Tag -1 bis Tag 15 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Olopatadin/Mometason-Arm in blau; Azelastin/Fluticason-Arm in rot
Quelle: statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Endpunkte zum EEC-QoLQ nur in der Studie GSP301-PoC erhoben wurden. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3.2 RQLQ-TOTAL – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung von RQLQ

Studie	Operationalisierung
GSP301-306	<p>Der patientenberichtete, standardisierte Fragebogen RQLQ ist ein etabliertes, reliables Messinstrument, das 28 Fragen in sieben Domänen (Aktivitätseinschränkung, Schlafprobleme, nasale Symptome, okuläre Symptome, nicht-nasale/okuläre Symptome, praktische Probleme, emotionale Funktion) umfasst. Die Patienten bewerten für jede Frage auf einer 7-Punkte-Skala wie stark sie durch die Symptome der Rhinokonjunktivitis in der vorangegangenen Woche in ihrer Lebensqualität eingeschränkt wurden (0 = „gar nicht“ bis 6 = „schwer“). Der Gesamtwert (RQLQ-TOTAL) ergibt sich aus dem Mittelwert der Antworten aller 28 Fragen.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Visite 1 (Tag 1) und Visite 3 (Tag 15) erhoben.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für die nasale Symptomatik, erhoben mittels TNSS, die folgende Auswertung in der mITT-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung des RQLQ-TOTAL-Wertes von <i>Baseline</i> (Tag 1) zu Tag 15 <p>Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für RQLQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GSP301-306	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Quelle: Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan und Studienbericht der Studie GSP301-306 (9, 11, 14)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GSP301-306

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde von den Patienten anhand des RQLQ-Fragebogens berichtet. Aufgrund des offenen Studiendesigns in der Studie GSP301-306 hatten die Patienten Kenntnis über ihre Therapiezuweisung. Allerdings wurde in beiden Armen eine aktive Studienmedikation bestehend aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum verabreicht (*Head-to-Head-Studie*), was die Auswirkungen der fehlenden Verblindung minimieren sollte. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Für die Studie GSP301-306 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt RQLQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GSP301-306 (supportive Darstellung)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für RQLQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-306		Olopatadin/Mometason	Azelastin/Mometason
RQLQ-TOTAL			
Tag 1 (<i>Baseline</i>)	n ^a /N ^b (%)	136/138 (98,6)	136/139 (97,8)
	MW (SD)	3,6 (0,96)	3,6 (1,00)
Tag 15	n ^a /N ^b (%)	134/138 (97,1)	138/139 (99,3)
	MW (SD)	0,7 (0,60)	0,9 (0,81)
Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Mometason			
Veränderung von <i>Baseline</i> zu Tag 15	Mean (SE) [95 %-KI] ^c	-2,7253 (0,05685) [-2,8372; -2,6133]	-2,5275 (0,05672) [-2,6392; -2,4158]
	Δ LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^c	-0,1978 [-0,3358; -0,05968] 0,0052	
<p>a: Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen für die Analyse. Die Prozentangaben der auswertbaren Fragebögen (Rücklaufquote) wurden in Excel berechnet.</p> <p>b: Analysepopulation: mITT-Population.</p> <p>c: Für die Berechnung der Veränderung von <i>Baseline</i> sowie der Zwischenarmunterschiede wurde ein MMRM-Modell adjustiert für die Studienmedikation, das Studienzentrum, den Studientag und dem RQLQ-TOTAL-Wert zu <i>Baseline</i> als Kovariaten und der Behandlung zum Studientag als Interaktion verwendet.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-306 (9)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Veränderung des mittleren RQLQ-TOTAL-Wertes von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -2,7253 Punkten ($\pm 0,05685$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -2,5275 Punkten ($\pm 0,05672$). Der Unterschied gegenüber Azelastin/Mometason bezüglich der Veränderung des mittleren RQLQ-TOTAL-Wertes ist statistisch signifikant zugunsten von Olopatadin/Mometason (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,1978 [-0,3358; -0,05968]; $p = 0,0052$; Tabelle 4-44).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da der Endpunkt zum RQLQ-TOTAL nur in der Studie GSP301-306 erhoben wurde. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 UE – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
GSP301-PoC	<p>Die Unerwünschten Ereignisse wurden durch den Patienten berichtet oder während der Studienvisiten durch den Prüfarzt abgefragt. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 16.1) in SOC und PT.</p> <p>Ein UE ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis oder eine Verschlechterung eines zuvor vorliegenden medizinischen Zustands eines Patienten, der ein Medikament erhält, aber bei welchem kein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung bestehen muss. Ein UE kann demnach jedes ungünstige und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder eine Erkrankung, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels (Studienmedikation) in Verbindung gebracht wird, unabhängig davon, ob es mit der Einnahme des Prüfpräparates zusammenhängt, sein.</p> <p>Darüber hinaus wurden die UE nach ihrem Schweregrad in mild, moderat und schwer eingeteilt.</p> <p>Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte anhand der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mild</u>: Leicht zu tolerierendes UE, das minimale oder keine Behandlung benötigt, die Alltagsaktivitäten des Patienten nicht beeinträchtigt und leichtes Unwohlsein hervorrufen kann • <u>Moderat</u>: UE, das auf niedrigem Niveau zu Unannehmlichkeiten oder Sorge bezüglich der therapeutischen Maßnahmen führt, die Alltagsaktivitäten des Patienten etwas beeinträchtigt und etwas störendes Unwohlsein hervorrufen kann • <u>Schwer</u>: UE, das eine Unfähigkeit verursacht, seiner Alltagsaktivitäten nachzugehen, das eine systemische medikamentöse Therapie oder andere Behandlung notwendig machen, nicht tolerierbares Unwohlsein oder nicht tolerierbare Schmerzen verursachen und den Betroffenen außer Gefecht setzen kann <p>SUE wurden gemäß Studienprotokoll als Ereignisse definiert, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, bei denen eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erforderlich wird, die zu einer andauernden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit führen oder ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellen, das den Patienten gefährdet oder eine Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.</p> <p>UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden als UE definiert, aufgrund derer Patienten die Studienmedikation absetzten.</p> <p>AR-Symptome, die während der EEC-Sitzungen auftreten, werden nicht als UE gewertet.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die UE für die <i>Safety</i>-Population dargestellt:</p> <p><u>Gesamtraten der UE</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtraten für die folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Milde, moderate und schwere UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten <p><u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</u></p> <p>Ergänzend erfolgt für die folgenden UE eine detaillierte Darstellung der SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
	<p>Ergänzend zu den Vorgaben der Modulvorlage, werden sämtliche UE nach SOC und PT deskriptiv dargestellt und nur für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, Effektschätzer für die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen berechnet.</p> <p>Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
GSP301-306	<p>Die Erhebung und Operationalisierung der UE ist vergleichbar zur Studie GSP301-PoC. Abweichend zur Studie GSP301-PoC erfolgte die Kodierung gemäß MedDRA Version 22.1 in SOC und PT.</p> <p>Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte anhand der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mild</u>: UE verursacht vorübergehendes Unwohlsein und hat keinen deutlichen Einfluss auf den Patienten. UE verschwindet von selbst oder benötigt minimale therapeutische Intervention. • <u>Moderat</u>: UE verursacht begrenzt Funktionsbeeinträchtigungen und benötigt therapeutische Intervention. UE verschwindet ohne Folgeerscheinungen. • <u>Schwer</u>: UE, führt zu merklichen Funktionsbeeinträchtigungen und verursacht eine zeitweise Unfähigkeit den Alltagsaktivitäten nachzugehen, UE führt zu Folgeerscheinungen, die eine therapeutische Intervention (einschließlich Langzeit) benötigen. <p>Im vorliegenden Dossier werden die UE für die <i>Safety</i>-Population dargestellt:</p> <p><u>Gesamtraten der UE</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtraten für die folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Milde, moderate und schwere UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten <p><u>Detailldarstellung der UE nach SOC und PT</u></p> <p>Ergänzend erfolgt für die folgenden UE eine detaillierte Darstellung der SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE nach SOC und PT <p>Aufgrund der geringen Anzahl an unerwünschten Ereignissen wird abweichend und konservativer zu den Vorgaben der Modulvorlage, deskriptiv der Anteil an Patienten mit UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt. Angaben zu den verwendeten Tests und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GSP301-PoC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GSP301-306	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Quelle: Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan und Studienbericht der Studie GSP301-PoC (8, 10, 13) und der Studie GSP301-306 (9, 11, 14)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GSP301-PoC

Die UE wurden von den Patienten berichtet sowie vom behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Beide Parteien hatten dabei aufgrund des verblindeten Studiendesigns keine Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten. Die Auswertungen erfolgten in der *Safety*-Population, die alle randomisierten Teilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Studie GSP301-PoC ist die *Safety*-Population identisch zur ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Studie GSP301-306

Die UE wurden von den Patienten berichtet sowie vom behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Aufgrund des offenen Studiendesigns hatten sowohl die Teilnehmer als auch die Prüfarzte Kenntnis über die Therapiezuweisung. Die Auswertungen erfolgten in der *Safety*-Population, die alle randomisierten Teilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für den Olopatadin/Mometason-Arm der Studie GSP301-306 ist die *Safety*-Population identisch zur ITT-Population. Im Azelastin/Mometason-Arm beträgt die Abweichung zwischen ITT-Population und der *Safety*-Population 0,7 % ((140 - 139)/140). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Für die Studie GSP301-306 wird das Verzerrungspotenzial leichter und moderater UE sowie von UE, die zum Therapieabbruch führen, aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft. Für die schweren UE und die schwerwiegenden UE kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial als *niedrig* eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie GSP301-PoC

Tabelle 4-47: Ergebnisse für UE – Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC	Olopatadin/ Mometason	Azelastin/ Fluticason	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason		
	Patienten mit Ereignis n ^a /N ^b (%)		OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	RD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Jegliche UE	8/36 (22,2)	9/36 (25,0)	0,86 [0,29; 2,55]; 0,7815	0,89 [0,37; 2,04]; 0,7816	-0,03 [-0,22; 0,17]; 0,7814
Milde UE	8/36 (22,2)	9/36 (25,0)	0,86 [0,29; 2,55]; 0,7815	0,89 [0,37; 2,04]; 0,7816	-0,03 [-0,22; 0,17]; 0,7814
Moderate UE	0/36 (0)	0/36 (0)	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE
Schwere UE	0/36 (0)	0/36 (0)	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE
SUE	0/36 (0)	0/36 (0)	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/36 (0)	0/36 (0)	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE
UE, die zum Tod führten	0/36 (0)	0/36 (0)	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE

a: Anzahl an Patienten mit Ereignis.
b: Analysepopulation: *Safety*-Population.
c: Das RR (inkl. 95 %-KI) und OR (inkl. 95 %-KI) wurden nach Altman, 1991 berechnet. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests bestimmt.
Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Olopatadin/Mometason-Arm trat bei 22,2 % der Patienten und im Azelastin/Fluticason-Arm bei 25,0 % der Patienten ein UE auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI] = 0,89 [0,37; 2,04]; p = 0,7816; Tabelle 4-47).

Bezüglich des Auftretens milder UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI] = 0,89 [0,37; 2,04]; p = 0,7816).

Es traten keine SUE, moderaten UE, schweren UE, UE, die zum Therapieabbruch führten oder UE, die zum Tod führten, auf (10).

Tabelle 4-48: Ergebnisse UE – Jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-PoC	Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
	Patienten mit Ereignis n ^a /N ^b (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jegliches UE	2/36 (5,6)	1/36 (2,8)
Schmerzen Oberbauch	1/36 (2,8)	0/36 (0,0)
Diarrhoe	0/36 (0,0)	1/36 (2,8)
Dyspepsie	1/36 (2,8)	0/36 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jegliches UE	1/36 (2,8)	0/36 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1/36 (2,8)	0/36 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Jegliches UE	0/36 (0,0)	1/36 (2,8)
Falsche Dosis verabreicht	0/36 (0,0)	1/36 (2,8)
Erkrankungen des Nervensystems		
Jegliches UE	6/36 (16,7)	5/36 (13,9)
Aufmerksamkeitsstörungen	0/36 (0,0)	1/36 (2,8)
Geschmacksstörung	2/36 (5,6)	1/36 (2,8)
Kopfschmerz	4/36 (11,1)	3/36 (8,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Jegliches UE	0/36 (0,0)	1/36 (2,8)
Dysmenorrhoe	0/36 (0,0)	1/36 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Jegliches UE	2/36 (5,6)	3/36 (8,3)
Epistaxis	0/36 (0,0)	2/36 (5,6)
Beschwerden an der Nase	1/36 (2,8)	1/36 (2,8)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	1/36 (2,8)	0/36 (0,0)

GSP301-PoC	Olopatadin/Mometason	Azelastin/Fluticason
	Patienten mit Ereignis n ^a /N ^b (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Jegliches UE	0/36 (0,0)	1/36 (2,8)
Urtikaria	0/36 (0,0)	1/36 (2,8)
a: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis aufwies, wurde der Teilnehmer für jedes Ereignis separat erfasst (Mehrfachzählung). b: Analysepopulation: <i>Safety</i> -Population. Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Studie GSP301-PoC traten über die 14-tägige Behandlungsphase nur wenige und ausschließlich milde UE auf. Bei den Patienten beider Behandlungsarme (Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason) stellten UE aus den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (16,7 % vs. 13,9 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5,6 % vs. 8,3 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (5,6 % vs. 2,8 %) die häufigsten Ereignisse dar.

Auf PT-Ebene zählten „Kopfschmerz“ (11,1 % vs. 8,3 %) und „Epistaxis“ (0 % vs. 5,6 %) zu den häufigsten Ereignissen (Tabelle 4-48).

Alleinig in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und dem zugehörigen PT „Kopfschmerz“ traten UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem der beiden Studienarme auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR [95 %-KI] = 1,20 [0,40; 3,58]; p = 0,7432) oder des PT „Kopfschmerz“ (RR [95 %-KI] = 1,33 [0,32; 5,54]; p > 0,9999) (16).

Studie GSP301-306 (supportive Darstellung)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE – Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-306	Olopatadin/Mometason	Azelastin/Mometason	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason
	Patienten mit Ereignis n ^a /N ^b (%)		p-Wert ^c
Jegliche UE	44/138 (31,88)	47/140 (33,57)	0,799
Milde UE	41/138 (29,71)	46/140 (32,86)	0,606
Moderate UE	4/138 (2,90)	2/140 (1,43)	0,445

GSP301-306	Olopatadin/Mometason	Azelastin/Mometason	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason
	Patienten mit Ereignis n ^a /N ^b (%)		p-Wert ^c
Schwere UE	1/138 (0,72)	0/140 (0,0)	0,496
SUE	0/138 (0,0)	0/140 (0,0)	NE
UE, die zum Therapie- abbruch führten	0/138 (0,0)	0/140 (0,0)	NE
UE, die zum Tod führten	0/138 (0,0)	0/140 (0,0)	NE

a: Anzahl an Patienten mit Ereignis.
b: Analysepopulation: *Safety*-Population.
c: Der p-Wert wurde mittels Fishers Exaktem Test berechnet.
Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-306 (9)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Olopatadin/Mometason-Arm trat bei 31,88 % der Patienten und im Azelastin/Mometason-Arm bei 33,57 % der Patienten ein UE auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,799$; Tabelle 4-49).

Bezüglich des Auftretens milder, moderater und schwerer UE liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Im Studienverlauf traten keine SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE, die zum Tod führten, auf.

Tabelle 4-50: Ergebnisse UE – Jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSP301-306	Olopatadin/ Mometason	Azelastin/ Mometason	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason
	Patienten mit Ereignis n ^a /N ^b (%)		p-Wert ^c
Erkrankungen des Nervensystems			
Jegliches UE	19/138 (13,77)	22/140 (15,71)	0,736
Geschmacksstörung	11/138 (7,97)	15/140 (10,71)	0,538
Kopfschmerz	6/138 (4,35)	7/140 (5,00)	>0,999
Somnolenz	4/138 (2,90)	2/140 (1,43)	0,445
Schwindelgefühl	3/138 (2,17)	0/140 (0,00)	0,121

GSP301-306	Olopatadin/ Mometason	Azelastin/ Mometason	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason
	Patienten mit Ereignis n ^a /N ^b (%)		p-Wert ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Jegliches UE	18/138 (13,04)	22/140 (15,71)	0,609
Beschwerden an der Nase	5/138 (3,62)	6/140 (4,29)	>0,999
Nasenschleimhaut trocken	3/138 (2,17)	3/140 (2,14)	>0,999
Nasaler Pruritus	2/138 (1,45)	4/140 (2,86)	0,684
Räuspern	3/138 (2,17)	3/140 (2,14)	>0,999
Niesen	3/138 (2,17)	2/140 (1,43)	0,683
Epistaxis	0/138 (0,00)	3/140 (2,14)	0,247
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Jegliches UE	7/138 (5,07)	4/140 (2,86)	0,375
Mundtrockenheit	4/138 (2,90)	2/140 (1,43)	0,445
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Jegliches UE	3/138 (2,17)	3/140 (2,14)	>0,999
Nasopharyngitis	3/138 (2,17)	3/140 (2,14)	>0,999
Psychiatrische Erkrankungen			
Jegliches UE	3/138 (2,17)	1/140 (0,71)	0,369
Schlafstörung	3/138 (2,17)	0/140 (0,00)	0,121
Herzerkrankungen			
Jegliches UE	2/138 (1,45)	0/140 (0,00)	0,246
Augenerkrankungen			
Jegliches UE	0/138 (0,00)	2/140 (1,43)	0,498
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Jegliches UE	2/138 (1,45)	0/140 (0,00)	0,246
a: Anzahl an Patienten mit Ereignis. b: Analysepopulation: <i>Safety</i> -Population. c: Der p-Wert wurde mittels Fishers Exaktem Test berechnet. Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-306 (9) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der Studie GSP301-306 traten über die 14-tägige Behandlungsphase bei den Patienten beider Behandlungsarme (Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Mometason) am häufigsten UE aus den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (13,8 % vs. 15,7 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (13,0 % vs. 15,7 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (5,1 % vs. 2,9 %) auf.

Auf PT-Ebene zählten „Geschmackstörung“ (8,0 % vs. 10,7 %) und „Kopfschmerz“ (4,4 % vs. 5,0 %) zu den häufigsten Ereignissen.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen lagen nicht vor (Tabelle 4-50).

Neben milden UE traten bei vier Patienten im Olopatadin/Mometason-Arm und bei zwei Patienten im Azelastin/Mometason-Arm moderate UE sowie ein schweres UE (PT „Ödem“) im Olopatadin/Mometason-Arm auf (9).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da in der für die Bewertung herangezogenen Studie GSP301-PoC und der unterstützend dargestellten Studie GSP301-306 Vergleiche gegenüber unterschiedlichen Vergleichstherapien durchgeführt wurden und sich die Ergebnisse somit nicht zusammenfassen lassen. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Gemäß Studienprotokoll waren für die Studie GSP301-PoC keine Subgruppenanalysen a priori geplant (8).

Aufgrund der geringen Stichprobengröße der Studie GSP301-PoC werden für die vorliegende Nutzenbewertung keine zusätzlichen posthoc definierten Subgruppenanalysen durchgeführt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-51 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-52: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

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
Studiendokumente
Studienprotokoll (8)
Statistischer Analyseplan (13)
Studienbericht (10)
statistische Nachberechnungen (16)
Publikationen
Patel et al., 2019 (40)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT03444506 (41)
WHO ICTRP NCT03444506 (42)
GSP301-306 (supportiv)
A randomized, open-label, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the combination product metered nasal spray GSP 301 (a fixed-dose combination of olopatadine hydrochloride 665 µg and mometasone furoate 25 µg) versus metered nasal spray Momate Rhino Advance (fixed-dose combination of azelastine 140 µg and mometasone furoate 50 µg) in patients with seasonal allergic rhinitis.
Studiendokumente
Studienprotokoll (11)
Statistischer Analyseplan (14)
Studienbericht (9)
Publikationen
Nenasheva et al., 2021 (43)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason im zu bewertenden Anwendungsgebiet der Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (1) beruht auf der randomisierten, doppelblinden Phase II (*Proof of Concept*) Studie GSP301-PoC. Die Studie wurde gegenüber der vom G-BA benannten zVT, einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum durchgeführt und umfasste eine Behandlungsdauer von 14 Tagen, was eine Bewertung des Zusatznutzens einer Akutbehandlung der nasalen Symptome der AR ermöglicht. Abgeleitet vom Studiendesign und den Informationen zur Durchführung weist die Studie GSP301-PoC die Evidenzstufe 1b auf.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Studie GSP301-PoC, da es sich um eine direkt vergleichende Studie von Olopatadin/Mometason gegenüber der vom G-BA benannten zVT im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet handelt. Zur Ableitung des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason wird die gesamte Studienpopulation der Studie GSP301-PoC herangezogen. Die Studienergebnisse können unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Zusätzlich zur Studie GSP301-PoC wurden supportiv die Ergebnisse der Studie GSP301-306 dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine offene RCT der Phase III. Die Studie umfasste ebenfalls eine Behandlungsdauer von 14 Tagen. Der Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Olopatadin/Mometason wurde gegenüber einer Fixkombination aus Azelastin/Mometason durchgeführt. Die Fixkombination aus Azelastin/Mometason (Momat Rino Advance[®]) bildet prinzipiell die vom G-BA benannte zVT der Kombination aus einem intranasalen Glukokortikoid mit einem intranasalen Antihistaminikum ab. Allerdings ist Momat Rino Advance[®], das für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert ist, in Deutschland nicht zugelassen und wird maßgeblich in Russland vertrieben (12). Aufgrund des fehlenden Zulassungsstatus der Fixkombination aus Azelastin/Mometason wird die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und nur supportiv im Dossier präsentiert.

Verzerrungspotenzial/Validität der Endpunkte

Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen herangezogen.

Sowohl die Patienten als auch die Prüffärzte waren in der Studie GSP301-PoC bezüglich der Behandlung verblindet, sodass ein identischer Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in den beiden Behandlungsarmen gewährleistet war. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war.

Das Verzerrungspotential der Studie GSP301-PoC ist sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der Endpunkte als niedrig einzustufen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als *hoch* einzuschätzen.

In der Gesamtschau haben aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der RCT GSP301-PoC die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Olopatadin/Mometason im Vergleich zu einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum eine hohe Validität und Aussagekraft.

Beurteilung der Aussagesicherheit

Laut den Allgemeinen Methoden Version 6.1 des IQWiG verfügen randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit (15). Da die Bewertung von Olopatadin/Mometason auf Basis einer RCT mit hoher Ergebnissicherheit durchgeführt wird, entspricht die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen einem Hinweis (15).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason im Anwendungsgebiet der Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren erfolgt auf Grundlage der Studie GSP301-PoC. Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason gegenüber der zVT, einem intranasalen Glukokortikoid (Fluticason) in Kombination mit einem intranasalen Antihistamin (Azelastin), im Rahmen der Studie GSP301-PoC sind in der nachfolgenden Tabelle 4-64 dargestellt.

Im Anschluss an die Tabelle 4-64 erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Ableitbarkeit eines Zusatznutzens und der Aussagekraft des Nachweises.

Tabelle 4-64: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olopatadin/Mometason (GSP301-PoC)

Endpunkt	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Es sind keine im Rahmen der Sicherheit erhobenen Todesfälle aufgetreten.		
Morbidität ^a		
ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b Hedges'g [95 %-KI]		
iTNSS	-1,088 [-2,456; 0,281]; 0,1180 -0,37 [-0,84; 0,09]	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
iNSS „Juckreiz“	-0,312 [-0,660; 0,036]; 0,0787 -0,42 [-0,89; -0,05]	
iNSS „Rhinorrhoe“	-0,364 [-0,733; 0,005]; 0,0530 -0,46 [-0,93; 0,005]	
iNSS „Niesen“	-0,150 [-0,517; 0,216]; 0,4178 -0,19 [-0,65; 0,27]	
iNSS „nasale Obstruktion“	-0,284 [-0,659; 0,092]; 0,1371 -0,35 [-0,82; 0,11]	
iTOSS	-0,547 [-1,553; 0,459]; 0,2832 -0,25 [-0,72; 0,21]	
iTSS	-1,616 [-3,865; 0,633]; 0,1571 -0,34 [-0,80; 0,13]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Olopatadin/Mometason vs. Azelastin/Fluticason	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a		
ΔLS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b Hedges'g [95 %-KI]		
EEC-QoLQ (post-EEC)		
„Global Assessment“	-0,043 [-0,837; 0,750]; 0,9138 -0,03 [-0,49; 0,44]	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
„nicht-nasal/-okulär“	-1,048 [-4,533; 2,436]; 0,5519 -0,14 [-0,60; 0,32]	
„praktische Probleme“	-0,784 [-2,181; 0,614]; 0,2687 -0,26 [-0,73; 0,20]	
„emotional“	-1,201 [-2,686; 0,284]; 0,1117 0,26 [-0,20; 0,73]	
Sicherheit ^c		
RR [95 %-KI]; p-Wert ^d		
Gesamtraten		
Jegliche UE	0,89 [0,37; 2,04]; 0,7816	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Milde UE	0,89 [0,37; 2,04]; 0,7816	
Moderate UE	keine Ereignisse	
Schwere UE	keine Ereignisse	
SUE	keine Ereignisse	
UE, die zum Therapieabbruch führten	keine Ereignisse	
UE, die zum Tod führten	keine Ereignisse	
UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm		
SOC „Erkrankungen des Nervensystems“	1,20 [0,40; 3,58]; 0,7432	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
PT „Kopfschmerz“	1,33 [0,32; 5,54]; >0,9999	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<p>a: Analysepopulation: ITT-Population. b: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt. Es erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiple Testungen. c: Analysepopulation: <i>Safety</i>-Population. d: Das RR (inkl. 95 %-KI) wurde nach Altman, 1991 berechnet. Der p-Wert wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests bestimmt.</p> <p>Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) und statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC (16)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

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

Morbidität

TNSS und individuelle NSS

Die AR ist, als symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nase infolge einer Allergenexposition, durch klinische Symptome wie Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe und nasale Obstruktion gekennzeichnet (17-19). Diese Leitsymptome der AR stellen eine hohe gesundheitliche Belastung für den Patienten dar. In der Studie GSP301-PoC wurde die Schwere der Leitsymptome der AR anhand des TNSS und der individuellen NSS während einer Exposition mit Ambrosia-Pollen in einer EEC erhoben. Der TNSS besteht aus einem aufsummierten Wert (Gesamtwert, maximal zwölf Punkte) der drei individuellen Bewertungsskalen zu den nasalen Symptomen „nasale Obstruktion“, „Niesen“, „Juckreiz“, und „Rhinorrhoe“ (NSS, jeweils von null bis 3 Punkten), wobei ein höherer Wert eine stärkere Symptombelastung bedeutet. In der Studie GSP301-PoC sollten die Patienten Angaben zu ihrer momentanen Symptomatik machen (iTNSS).

Die Veränderung des mittleren iTNSS-Wertes von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -4,874 Punkten ($\pm 0,478$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -3,786 Punkten ($\pm 0,494$) (Tabelle 4-23). Beide Behandlungsarme zeigten somit am Ende der 14-tägigen Behandlung eine geringere Belastung durch nasale Symptome in der EEC gemessen anhand des iTNSS. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag nicht vor (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -1,088 [-2,456; 0,281]; $p = 0,1180$; Hedges'g [95 %-KI] = -0,37 [-0,84; 0,09]) (Tabelle 4-64). Die Ergebnisse der individuellen iNSS-Werte zu „Juckreiz“, „Rhinorrhoe“, „Niesen“ und „nasale Obstruktion“ waren konsistent zu den Ergebnissen des TNSS-Gesamtwertes. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich für keinen der individuellen iNSS (Tabelle 4-64).

TOSS

Patienten mit AR leiden neben den nasalen Symptomen häufig unter okulären Symptomen wie Augenjucken, Augentränen und Konjunktivitis. Durch die Erfassung der Schwere der Symptome „Augenjucken/Augenbrennen“, „tränennde Augen“ und „Augenrötung“ lässt der TOSS Rückschlüsse auf die okuläre Symptombelastung des Patienten zu. In der Studie GSP301-PoC wurde die Schwere der okulären Symptome der AR anhand des TOSS während der Exposition mit Ambrosia-Pollen in einer EEC erhoben. Der TOSS besteht aus einem aufsummierten Wert (Gesamtwert, maximal neun Punkte) der Bewertungsskalen zur Schwere der okulären Symptome „Augenjucken/Augenbrennen“, „tränennde Augen“ und „Augenrötung“, wobei ein höherer Wert eine stärkere Symptombelastung bedeutet. In der Studie GSP301-PoC sollten die Patienten Angaben zu ihrer momentanen Symptomatik machen (iTOSS).

Die Veränderung des mittleren iTOSS-Wertes von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -1,920 Punkten ($\pm 0,353$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -1,373 Punkten ($\pm 0,363$) (Tabelle 4-31). Beide Behandlungsarme zeigten somit am Ende der 14-tägigen Behandlung eine geringere Belastung durch okuläre Symptome gemessen anhand des iTOSS. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag nicht vor (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,547 [-1,553; 0,459]; $p = 0,2832$; Hedges'g [95 %-KI] = -0,25 [-0,72; 0,21]) (Tabelle 4-64).

TSS

Der iTSS wurde in der Studie GSP301-PoC als Summe aus den vier individuellen iNSS-Werten und den drei Werten der individuellen okulären Symptome (iTNSS plus iTOSS) berechnet.

Die Veränderung des mittleren iTSS-Wertes von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -6,785 Punkten ($\pm 0,787$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -5,169 Punkten ($\pm 0,811$) (Tabelle 4-35). Beide Behandlungsarme zeigten somit am Ende der 14-tägigen Behandlung eine geringere Belastung durch nasale und okuläre Symptome gemessen anhand des iTSS. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag nicht vor (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -1,616 [-3,865; 0,633]; $p = 0,1571$; Hedges'g [95 %-KI] = -0,34 [-0,80; 0,13]) (Tabelle 4-64).

Gesamtschau Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität zeigte sich in der Studie GSP301-PoC ein vergleichbarer Nutzen von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. Beide Behandlungen konnten nach der 14-tägigen Verabreichung die anhand von TNSS, individuellen NSS, TOSS und TSS erhobene Symptomschwere verringern. Für alle erhobenen Bewertungsskalen zeigte sich zudem ein numerischer Vorteil zugunsten von Olopatadin/Mometason. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason lag nicht vor.

Die gute Wirksamkeit von Olopatadin/Mometason in der Akutbehandlung der AR-Symptomatik konnte auch in der supportiv dargestellten, unverblindeten Studie GSP301-306 gegenüber der in Deutschland nicht zugelassenen Fixkombination aus Azelastin/Mometason gezeigt werden (Tabelle 4-28, Tabelle 4-32).

Darüber hinaus zeigte sich die gute Wirksamkeit von Olopatadin/Mometason auch in der Langzeitbehandlung von persistierenden AR-Symptomen. So konnte in der 52-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie GSP301-303 ein statistisch signifikanter Vorteil von Olopatadin/Mometason hinsichtlich des TNSS-Wertes gegenüber Placebo über die 52-wöchige Behandlungsphase gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.2 Abbildung 4-1) (39).

Basierend auf den Ergebnissen der Studie GSP301-PoC ergibt sich gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason** gegenüber der zVT in der Nutzendimension Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EEC-QoLQ

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie GSP301-PoC anhand des patientenberichteten Fragebogens EEC-QoLQ erhoben. Der nach der Exposition mit Ambrosia-Pollen erhobene EEC-QoLQ umfasste sowohl ein „*Global Assessment*“ als auch die drei Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“, die jeweils mit null bis sechs Punkten vom Patienten bewertet werden konnten, wobei ein niedrigerer Wert mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist.

Die mittlere Veränderung des „*Global Assessment*“-Wertes des EEC-QoLQ von Tag 15 zu *Baseline* (Tag 1) lag im Olopatadin/Mometason-Arm bei -1,775 Punkten ($\pm 0,279$) und im Azelastin/Fluticason-Arm bei -1,732 Punkten ($\pm 0,287$) (Tabelle 4-38). Beide Behandlungsarme zeigten somit am Ende der 14-tägigen Behandlung eine geringere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der EEC gemessen anhand des „*Global Assessment*“ des EEC-QoLQ. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lag nicht vor (Δ LS-Mean [95 %-KI] = -0,043 [-0,837; 0,750]; $p = 0,9138$; Hedges'g = -0,03 [-0,49; 0,44]). Die Ergebnisse der EEC-QoLQ-Domänen „nicht-nasal/-okulär“, „praktische Probleme“ und „emotional“ sind konsistent zu den Ergebnissen des „*Global Assessment*“. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich für keine EEC-QoLQ-Domäne (Tabelle 4-64).

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Studie GSP301-PoC ein vergleichbarer Nutzen von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. Beide Behandlungen zeigten nach der 14-tägigen Verabreichung gemessen anhand des patientenberichteten Fragebogens EEC-QoLQ eine geringere EEC-bedingte Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu *Baseline*. Für alle erhobenen Domänen und das „*Global Assessment*“ des EEC-QoLQ zeigte sich zudem ein numerischer Vorteil zugunsten von Olopatadin/Mometason. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason lag für den EEC-QoLQ nicht vor.

Der positive Einfluss von Olopatadin/Mometason in der Akutbehandlung der AR konnte auch anhand des RQLQ-TOTAL in der supportiv dargestellten, unverblindeten Studie GSP301-306 gegenüber der in Deutschland nicht zugelassenen Fixkombination aus Azelastin/Mometason gezeigt werden (Tabelle 4-44).

Basierend auf den Ergebnissen der Studie GSP301-PoC ergibt sich gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason** gegenüber der zVT in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit

Während der Studie GSP301-PoC traten bei 22,2 % der Patienten im Olopatadin/Mometason-Arm und bei 25,0 % der Patienten im Azelastin/Fluticason-Arm mindestens ein UE auf (Tabelle 4-47). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI] = 0,89 [0,37; 2,04]; p = 0,7816). In beiden Behandlungsarmen traten ausschließlich milde UE auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens milder UE lag zwischen den Behandlungsarmen nicht vor (RR [95 %-KI] = 0,89 [0,37; 2,04]; p = 0,7816). Während der Studie GSP301-PoC traten in keinem der Behandlungsarme moderate oder schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten oder UE, die zum Tod führten, auf.

UE mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in mindestens einem der beiden Studienarme lagen alleinig in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und dem zugehörigen PT „Kopfschmerz“ vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich weder für die UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR [95 %-KI] = 1,20 [0,40; 3,58]; p = 0,7432) noch für den zugehörigen PT „Kopfschmerz“ (RR [95 %-KI] = 1,33 [0,32; 5,54]; p > 0,9999).

Gesamtschau Sicherheit

In der Nutzendimension Sicherheit zeigte sich in der Studie GSP301-PoC ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. In beiden Behandlungsarmen traten nur wenige und ausschließlich milde UE auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason hinsichtlich des Auftretens von UE.

Das gute Sicherheitsprofil und die gute Verträglichkeit von Olopatadin/Mometason in der Akutbehandlung der AR konnte auch in der supportiv dargestellten, unverblindeten Studie GSP301-306 gegenüber der in Deutschland nicht zugelassenen Fixkombination aus Azelastin/Mometason gezeigt werden (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50).

Darüber hinaus zeigte Olopatadin/Mometason in der Langzeitbehandlung von persistierenden AR-Symptomen in der 52-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie GSP301-303 ein gutes Sicherheitsprofil. Olopatadin/Mometason wurde während der 52-wöchigen Behandlungsphase gut vertragen und die Studienmedikation wies keinen klinisch relevanten Unterschied gegenüber der Behandlung mit Placebo in Bezug auf das Auftreten von UE auf (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 4-8) (39).

Basierend auf den Ergebnissen der Studie GSP301-PoC ergibt sich gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Olopatadin/Mometason** gegenüber der zVT in der Nutzendimension Sicherheit.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie GSP301-PoC, einer doppelblinden RCT der Phase II (*Proof of Concept* Studie), welche abgeleitet vom Studiendesign und den Informationen zur Durchführung die Evidenzstufe 1b aufweist. Die Studie GSP301-PoC umfasst eine 14-tägige Behandlungsperiode, wodurch eine Bewertung der akuten Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR durch die Fixkombination aus Olopatadin/Mometason ermöglicht wird (7).

In der Nutzendimension Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich in der Studie GSP301-PoC über alle patientenberichteten Endpunkte ein vergleichbarer Nutzen von Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason. Im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit wurden nur wenige und ausschließlich milde UE berichtet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Olopatadin/Mometason und Azelastin/Fluticason traten in der Studie GSP301-PoC für keinen Endpunkt der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit auf. Mit der Studie GSP301-PoC liegt ein Vergleich von Olopatadin/Mometason gegenüber der einzigen zugelassenen und verfügbaren Kombination aus einem intranasalen und einem intranasalen Antihistaminikum mit evidenzbasierter Wirksamkeit und Sicherheit vor (22, 23).

Für die Akutbehandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR mit Olopatadin/Mometason lässt sich somit eine gute und mit der bereits verfügbaren Fixkombination aus Azelastin/Mometason vergleichbare Wirksamkeit feststellen. Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olopatadin/Mometason wurde zudem in Form einer Akutbehandlung der AR-Symptome in der supportiv dargestellten Studie GSP301-306 nachgewiesen. Darüber hinaus bestätigt die supportiv berichtete 52-wöchige, placebokontrollierte Studie GSP301-303 das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Olopatadin/Mometason in der Langzeitbehandlung von persistierenden AR-Symptomen.

Mit der Etablierung von Olopatadin/Mometason im deutschen Versorgungskontext ist somit eine relevante Erweiterung des evidenz-basierten Therapiespektrums (in Form einer therapeutischen Alternative zu der zugelassenen Fixkombination Azelastin/Fluticason mit anderen Wirk- und Inhaltsstoffen) für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei AR zu erwarten.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Olopatadin/Mometason wird angewendet für die Behandlung mäßig bis stark ausgeprägter Nasensymptome bei allergischer Rhinitis (AR) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (1)	kein Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. BfArM. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Zulassungsbescheid für ein Fertigarzneimittel zur Anwendung am Menschen. Ryaltris 25 Mikrogramm/600 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension (Zulassungsnummer: 2205824.00.00)*. 2021.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 17. August 2022*. 2022.
4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Anfrage zur Dossierpflicht nach § 35a SGB V - Olopatadin / Mometasonfuroat zur Behandlung der allergischen Rhinitis und Rhinokonjunktivitis (2020-B-346)*. 2020.
5. Organon Healthcare GmbH. *Fachinformation: NASONEX[®] 50 µg/Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Februar 2021]*. 2021.
6. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation: Opatanol[®] 1mg/ml Augentropfen [Stand: November 2020]*. 2020.
7. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-055. Datum des Gesprächs: 12. Mai 2021*. 2021.
8. Glenmark Pharmaceuticals Ltd. *Study Protocol (GSP301-PoC) Version 2.0 - 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*. 2014.
9. Glenmark Specialty SA. *Clinical Study Report (GSP301-306) - A Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Drug GSP 301 Nasal Spray (NS) (a Fixed-Dose Combination of Olopatadine Hydrochloride 665 µg and Mometasone Furoate 25 µg) Compared with a Nasal Spray Momate Rhino Advance (Fixed-Dose Combination Azelastine 140 µg and Mometasone Furoate 50 µg) In Patients with Seasonal Allergic Rhinitis*. 2020.
10. 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.

11. Glenmark Specialty SA. *Study Protocol (GSP301-306) Version 1.1 - A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Product Metered Nasal Spray GSP 301 (a Fixed-Dose Combination of Olopatadine Hydrochloride 665 µg and Mometasone Furoate 25 µg) Versus Metered Nasal Spray Momate Rhino Advance (Fixed-Dose Combination of Azelastine 140 µg and Mometasone Furoate 50 µg) in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis*. 2019.
12. Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India. *Package Leaflet: MOMAT RINO ADVANCE*. 0000.
13. Glenmark Pharmaceuticals Ltd. *Statistical Analysis Plan (GSP301-PoC) Final Version 1.0 - 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*. 2014.
14. Glenmark Specialty SA. *Statistical Analysis Plan (GSP301-306) Version 1.0 - A randomized, open-label, parallel-group study to assess the efficacy and safety of GSP 301 NS (olopatadine hydrochloride 665 µg and mometasone furoate 25 µg) fixed-dose combination (FDC) nasal spray in comparison with Momate Rhino Advance (azelastine 140 µg and mometasone furoate 50 µg) FDC nasal spray in subjects with seasonal allergic rhinitis*. 2019.
15. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022*. 2022.
16. Glenmark Arzneimittel GmbH. *Statistische Nachberechnungen zur Studie GSP301-PoC*. 2022.
17. 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.
18. 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.
19. Klimek L. *Allergische Rhinitis – die unterschätzte Erkrankung 2021*; [accessed 08.09.2022]. Available from: <https://www.arztcme.de/kurse/allergische-rhinitis-die-unterschaetzte-erkrankung/>.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. Viatris Healthcare GmbH. *Fachinformation: Dymista® Nasenspray, 137 Mikrogramm/50 Mikrogramm pro Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juni 2022]*. 2022.
25. 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) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung*. 2022.
26. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
27. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. 2011. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 (updated March 2011)* [Internet]. The Cochrane Collaboration.
28. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. BMC Med. 2010;8:18.
29. FDA. Food and Drug Administration, Research CCfDEa. *Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment, Guidance for Industry (Stand September 2018)*. 2018.
30. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. *Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds?* J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(4):682-8 e6.
31. Li AR, Zhang K, Reddy PD, Nguyen SA, Miglani A, Fried J, et al. *Systematic review of measures of disease severity in rhinitis*. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(9):1367-77.
32. Zhang K, Li AR, Miglani A, Nguyen SA, Schlosser RJ. *Effect of Medical Therapy in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Rhinol Allergy. 2022;36(2):269-80.
33. Benninger M, Farrar JR, Blaiss M, Chipps B, Ferguson B, Krouse J, et al. *Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104(1):13-29.
34. Juniper EF, Guyatt GH. *Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis*. Clin Exp Allergy. 1991;21(1):77-83.
35. Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ. *Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data*. J Allergy Clin Immunol. 1996;98(4):843-5.
36. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. *Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(2 Pt 1):364-9.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. Patel P, Salapatek AM, Tantry SK. *Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(2):160-6 e1.
41. ClinicalTrials.gov. *NCT03444506 - Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination (FDC) of Olopatadine Hydrochloride and Mometasone Furoate Nasal Spray (Molo; Also Referred as GSP 301) in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (SAR) (GSP 301- PoC)* 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03444506>.
42. WHO. *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT03444506 - Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination (FDC) of Olopatadine Hydrochloride and Mometasone Furoate Nasal Spray (Molo; Also Referred as GSP 301) in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (SAR) - GSP301-PoC 2020*. Available from: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03444506>.
43. Nenasheva NM, Nazarova EV, Terekhova EP, Sebekina OV, Peredelskaya MY, Bitiyeva EA. *Efficacy and safety of the combined preparation GSP 301 NS in patients with seasonal allergic rhinitis: a Russian multicenter randomized open clinical trial*. *Practical Allergology*. 2021(1):66-77.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.10.2022
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"olopatadin*/mometason*".mp.	28
2	"mometason*/olopatadin*".mp.	2
3	"mometason* furoat*/olopatadin*".mp.	0
4	"olopatadin* hydrochlorid*/mometason*".mp.	3
5	mometason* plus olopatadin*.mp.	0
6	mometason* furoat* plus olopatadin*.mp.	0
7	olopatadin* plus mometason*.mp.	0
8	olopatadin* hydrochlorid* plus mometason*.mp.	0
9	Ryaltris.mp.	0
10	(GSP301 or GSP-301 or GSP 301).mp.	39
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	39
12	exp Olopatadine Hydrochloride/	136
13	Olopatadin*.mp.	353
14	Patanol.mp.	27
15	(allelock or olopan or olopax or olopine or opatanol or pataday or patadine or patanase or pazeo).mp.	26
16	(KW-4943A or KW 4943A or KW4943A).mp.	0
17	(KW 4679 or KW-4679 or KW4679).mp.	6
18	(al 4943a or al-4943a or al4943a).mp.	5
19	(alo 4943a or alo-4943a or alo4943a).mp.	0
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	363
21	exp Mometasone Furoate/	438
22	Mometason*.mp.	1.388
23	(Nasonex or Asmanex or Rinelon or Elocon).mp.	99
24	(Sch 32088 or Sch-32088 or Sch32088).mp.	4
25	(allermax aqueous or belloseta or bloctimo or breso or brusonex or cutticom or dermotasone or dermovel or desdek or ecural or edelan or elica or elocom or elocyn or elomet or eloson or flumeta or frondava or ivoxel or kalmente or lorome or mefurosan or metaspray or metmin or mipasu or mofunder or momate or momeallerg or momecutan or momederm or momegalen or momekort or momesonex or momespir or momester or mometahexal or mometop or mommox or monovel or	46

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	monovo or morecort or motaderm or mundoson or muofuder or nasehaler or nasoaldo or nasomet or nasometin or nasotasone or netonox or novasone or ovison or ovixan or pronasal or rinometasone or rivelon or sebanez or sinuva or sonalox or temon or uniclar or zhekort).mp.	
26	21 or 22 or 23 or 24 or 25	1.431
27	20 and 26	44
28	11 or 27	48
	remove duplicates from 28	15

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.10.2022
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"olopatadin*/mometason*".mp.	7
2	"mometason*/olopatadin*".mp.	2
3	"mometason* furoat*/olopatadin*".mp.	0
4	"olopatadin* hydrochlorid*/mometason*".mp.	1
5	mometason* plus olopatadin*.mp.	0
6	mometason* furoat* plus olopatadin*.mp.	0
7	olopatadin* plus mometason*.mp.	0
8	olopatadin* hydrochlorid* plus mometason*.mp.	0
9	Ryaltris.mp.	1
10	(GSP301 or GSP-301 or GSP 301).mp.	10
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	10
12	exp Olopatadine Hydrochloride/	297
13	Olopatadin*.mp.	408
14	Patanol.mp.	29
15	(allelock or olopan or olopax or olopine or opatanol or pataday or patadine or patanase or pazeo).mp.	31
16	(KW-4943A or KW 4943A or KW4943A).mp.	0
17	(KW 4679 or KW-4679 or KW4679).mp.	24
18	(al 4943a or al-4943a or al4943a).mp.	4
19	(alo 4943a or alo-4943a or alo4943a).mp.	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	414
21	exp Mometasone Furoate/	882
22	Mometason*.mp.	1.316
23	(Nasonex or Asmanex or Rinelon or Elocon).mp.	70
24	(Sch 32088 or Sch-32088 or Sch32088).mp.	5
25	(allermox aqueous or belloseta or bloctimo or breso or brusonex or cutticom or dermotasone or dermovel or desdek or ecural or edelan or elica or elocom or elocyn or elomet or eloson or flumeta or frondava or ivoxel or kalmente or lorome or mefurosan or metaspray or metmin or mipasu or mofunder or momate or momeallerg or momecutan or momederm or momegalen or momekort or momesonex or momespir or momester or mometahexal or mometop or mommox or monovel or monovo or morecort or motaderm or mundoson or muofuder or nasehaler or nasoaldo or nasomet or nasometin or nasotasone or netonox or novasone or ovison or ovixan or pronasal or rinometasone or rivelon or sebanez or sinuva or sonalox or temon or uniclar or zhekort).mp.	83
26	21 or 22 or 23 or 24 or 25	1.395
27	20 and 26	16
28	11 or 27	16
29	limit 28 to (english or german)	16
30	randomized controlled trial.pt.	579.156
31	controlled clinical trial.pt.	95.077
32	randomi#ed.ab.	692.371
33	placebo.ab.	232.574
34	clinical trials as topic.sh.	200.473
35	randomly.ab.	393.714
36	trial.ti.	272.315
37	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	1.523.563
38	exp animals/ not humans.sh.	5.056.894
39	37 not 38	1.403.811
40	randomized controlled trial.pt.	579.156
41	randomi#ed.mp.	1.027.077
42	placebo*.mp.	254.633
43	40 or 41 or 42	1.101.543
44	29 and 39	12
45	29 and 43	12
46	44 or 45	12
	remove duplicates from 46	12

#	Suchbegriffe	Ergebnis
a:	Lefebvre et al (27)	
b:	Wong et al (26)	

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.10.2022
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp mometasone furoate plus olopatadine/	11
2	"olopatadin*/mometason*".mp.	31
3	"mometason*/olopatadin*".mp.	2
4	"mometason* furoat*/olopatadin*".mp.	0
5	"olopatadin* hydrochlorid*/mometason*".mp.	4
6	mometason* plus olopatadin*.mp.	0
7	mometason* furoat* plus olopatadin*.mp.	11
8	olopatadin* plus mometason*.mp.	1
9	olopatadin* hydrochlorid* plus mometason*.mp.	0
10	Ryaltris.mp.	3
11	(GSP301 or GSP-301 or GSP 301).mp.	32
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	38
13	exp olopatadine/	1.354
14	Olopatadin*.mp.	1.377
15	Patanol.mp.	202
16	(allelock or olopan or olopax or olopine or opatanol or pataday or patadine or patanase or pazeo).mp.	163
17	(KW-4943A or KW 4943A or KW4943A).mp.	0
18	(KW 4679 or KW-4679 or KW4679).mp.	41
19	(al 4943a or al-4943a or al4943a).mp.	5
20	(alo 4943a or alo-4943a or alo4943a).mp.	1
21	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	1.383
22	exp mometasone furoate/	5.895
23	Mometason*.mp.	6.192
24	(Nasonex or Asmanex or Rinelon or Elocon).mp.	746
25	(Sch 32088 or Sch-32088 or Sch32088).mp.	8

#	Suchbegriffe	Ergebnis
26	(allergmax aqueous or belloseta or bloctimo or breso or brusonex or cutticom or dermotasone or dermovel or desdek or ecural or edelan or elica or elocom or elocyn or elomet or eloson or flumeta or frondava or ivoxel or kalmente or lorome or mefurosan or metaspray or metmin or mipasu or mofunder or momate or momeallerg or momecutan or momederm or momegalen or momekort or momesonex or momespir or momester or mometahexal or mometop or mommox or monovel or monovo or morecort or motaderm or mundoson or muofuder or nasehaler or nasoaldo or nasomet or nasometin or nasotasone or netonox or novasone or ovison or ovixan or pronasal or rinometasone or rivelon or sebanex or sinuva or sonalox or temon or uniclar or zhekort).mp.	306
27	22 or 23 or 24 or 25 or 26	6.325
28	21 and 27	135
29	12 or 28	135
30	29 not Medline.cr.	132
31	limit 30 to (english or german)	132
32	random*.tw.	1.846.273
33	placebo*.mp.	503.155
34	double-blind*.tw.	234.639
35	32 or 33 or 34	2.116.884
36	31 and 35	65
	remove duplicates from 36	55
a: Wong et al (26)		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.10.2022
Suchstrategie	RYALTRIS OR GSP-301 OR (OLOPATADINE AND MOMETASONE) [Advanced Search, Other Terms]
Treffer	13

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.10.2022
Suchstrategie	RYALTRIS OR GSP-301 OR (OLOPATADINE AND MOMETASONE) [SearchTerm]
Treffer	1

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	19.10.2022
Suchstrategie	RYALTRIS OR GSP-301 OR (OLOPATADINE AND MOMETASONE) [SearchTerm]
Treffer	14

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem AMIce
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html
Datum der Suche	20.10.2022
Suchstrategie:	Suche 1: Ryaltris OR GSP-301 [Stoffname] Suche 2: Ryaltris OR GSP-301 [Arzneimittelname] Suche 3: Olopatadin AND Mometason [Stoffname] Suche 4: Olopatadin AND Mometason [Arzneimittelname]
Treffer	1

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	20.10.2022
Suchstrategie:	Suche 1: Ryaltris OR GSP-301 [product name] Suche 2: Ryaltris OR GSP-301 [active substance name] Suche 3: Olopatadine and Mometasone [product name] Suche 4: Olopatadine and Mometasone [active substance name]
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>Internetseite des G-BA</i>
Internetadresse	https://www.g-ba.de/
Datum der Suche	20.10.2022
Suchstrategie:	Suche 1: Ryaltris [Suchbegriff] Suche 2: GSP-301 [Suchbegriff] Suche 3: Olopatadin und Mometason [Suchbegriff]
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Patel P, Salapatek AM, Tantry SK. Rapid onset of action on nasal symptoms and ocular symptom relief with olopatadine/ mometasone combination nasal spray in a ragweed environmental exposure chamber. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018;141(2 Supplement 1), AB69	Publikationstyp
2	Patel P, Salapatek A, Agarwal P, Tantry S. Olopatadine/mometasone combination nasal spray improves seasonal allergic rhinitis symptoms in a ragweed environmental exposure chamber. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2017;119(5 Supplement 1), S90	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT00562159	ALK-Abelló A/S. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Grass Sublingual Tablet in Adults (P05238 AM3)(COMPLETED). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562159	Intervention
2	NCT00550550	ALK-Abelló A/S. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Grass Sublingual Tablet in Children and Adolescents (P05239 AM3)(COMPLETED). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550550	Intervention
3	NCT01700192	ALK-Abelló A/S. 2017 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of SCH 900237/MK-8237 in Children and Adults With House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis/Rhinoconjunctivitis (P05607). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700192	Intervention
4	NCT05146206	Community and Patient Preference Research Pty Ltd Seqirus Limited Glenmark Pharmaceuticals. 2021 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Patient Satisfaction and Sensory Attributes Allergic Rhinitis Nasal Spray. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05146206	Studientyp
5	NCT05129306	Community and Patient Preference Research Pty Ltd Seqirus Limited Glenmark Pharmaceuticals. 2021 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Impact of RYALTRIS™ Nasal Spray on Patients' Reported Outcomes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05129306	Studientyp
6	NCT02318303	Glenmark Pharmaceuticals Ltd.. 2020 Okt 20. ClinicalTrials.gov: To Study GSP 301 in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318303	Vergleichstherapie
7	NCT02870205	Glenmark Specialty SA. 2018 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of GSP 301 Nasal Spray in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (SAR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870205	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT02631551	Glenmark Specialty SA. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination GSP 301 Nasal Spray (NS) in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (SAR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631551	Vergleichstherapie
9	NCT03463031	Glenmark Specialty SA. 2019 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of GSP 301 Nasal Spray in Children (Aged 6 to Under 12 Years) With Seasonal Allergic Rhinitis (SAR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463031	Population
10	NCT02709538	Glenmark Specialty SA. 2020 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Long Term Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination GSP 301 Nasal Spray (NS) in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis (PAR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709538	Vergleichstherapie
11	NCT02478398	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of RAGWITEKÓ'ó (MK-3641) in Children With Ragweed-Induced Rhinoconjunctivitis With or Without Asthma (MK-3641-008). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478398	Intervention
12	NCT04709575	Regeneron P. 2021 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy of Anti-Bet v 1 Monoclonal Antibodies in Adults to Reduce Symptoms of Seasonal Allergic Rhinitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04709575	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
13	2015-004821-15	ALK Abello A/S. 2016 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety of the SQ tree SLIT-tablet in subjects with moderate to severe allergic rhinitis and/or conjunctivitis induced by pollen from the birch group. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004821-15	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
14	EUCTR2015-004821-15-SE	ALK Abello A/S. 2017 Jul 24. WHO ICTRP: Efficacy and safety of the SQ tree SLIT-tablet in subjects with moderate to severe allergic rhinitis and/or conjunctivitis induced by pollen from the birch group. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004821-15-SE	Intervention
15	EUCTR2015-004821-15-CZ	ALK Abello A/S. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Efficacy and safety of the SQ tree SLIT-tablet in subjects with moderate to severe allergic rhinitis and/or conjunctivitis induced by pollen from the birch group. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004821-15-CZ	Intervention
16	NCT00562159	ALK-Abelló A/S. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Grass Sublingual Tablet in Adults (P05238 AM3)(COMPLETED). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00562159	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT00550550	ALK-Abelló A/S. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Grass Sublingual Tablet in Children and Adolescents (P05239 AM3)(COMPLETED). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00550550	Intervention
18	NCT01700192	ALK-Abelló A/S. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of SCH 900237/MK-8237 in Children and Adults With House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis/Rhinoconjunctivitis (P05607). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700192	Intervention
19	NCT05129306	Community and Patient Preference Research Pty Ltd. 2021 Dez 21. WHO ICTRP: Impact of RYALTRIS™ (Olopatadine Hydrochloride / Mometasone Furoate Monohydrate) Nasal Spray on Patients' Reported Outcomes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05129306	Studientyp
20	NCT02318303	Glenmark Pharmaceuticals Ltd., 2020 Dez 12. WHO ICTRP: To Study GSP 301 in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318303	Vergleichstherapie
21	NCT02631551	Glenmark Specialty SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination GSP 301 Nasal Spray (NS) in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (SAR). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631551	Vergleichstherapie
22	NCT03463031	Glenmark Specialty SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of GSP 301 Nasal Spray in Children (Aged 6 to Under 12 Years) With Seasonal Allergic Rhinitis (SAR). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463031	Population
23	NCT02870205	Glenmark Specialty SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of GSP 301 Nasal Spray in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (SAR). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02870205	Vergleichstherapie
24	NCT02709538	Glenmark Specialty SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Long Term Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination GSP 301 Nasal Spray (NS) in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis (PAR). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02709538	Vergleichstherapie
25	NCT02478398	Merck S;Dohme Corp., 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of RAGWITEK™ (MK-3641) in Children With Ragweed-Induced Rhinoconjunctivitis With or Without Asthma (MK-3641-008). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478398	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
26	IRCT20200727048222N1	Sabzevar University of Medical Sciences. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Comparison of the effect of Opatadine nasal spray with Mometasone spray in the treatment of allergic rhinosinusitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200727048222N1	Intervention
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GSP301-PoC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Dosierungen der Fixkombination aus Olopatadinhydrochlorid (Olopatadin) und Mometasonfuroat (Mometason) verabreicht als Nasenspray gegenüber der Fixkombination aus Azelastinhydrochlorid (Azelastin) und Fluticasonpropionat (Fluticason) als Nasenspray bzw. dem Monopräparat Olopatadin als Nasenspray und Placebo als Nasenspray bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis (SAR)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1:1) Verblindung: doppelt verblindet Design: 5-armig, parallel, placebokontrolliert Studienorganisation: monozentrisch Phase: II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Screening 1. männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 und ≤ 65 Jahren 2. Patienten mit klinischer Vorgeschichte (seit mind. 2 Jahren) einer SAR, die einen positiven Hautpricktest auf Ambrosia-Allerge (Quaddel-durchmesser mind. 3 mm größer als die

		<p>Negativkontrolle, z. B. Kochsalzlösung) aufweisen (falls nicht im letzten Jahr durchgeführt)</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Verstehen und Unterschreiben der schriftlichen Einverständniserklärung 4. Einwilligung die Anforderungen des Protokolls zu befolgen <p>Priming/Baseline (Visite 2)</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. in mind. zwei aufeinanderfolgenden Tagebucheinträgen bei der <i>Priming</i>-Visite (Visite 2) muss ein TNSS-Wert von mind. 6 von 12 und ein Wert von mind. 2 für die nasale Obstruktion vorliegen (nicht unbedingt im selben Tagebucheintrag) <p>Randomisierung/Behandlung (Visite 3)</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. in mind. einem Tagebucheintrag bei der Randomisierungsvisite (Visite 3) muss in den ersten 6 Stunden nach der EEC-Sitzung ein TNSS-Wert von mind. 6 von 12 und ein Wert von mind. 2 für die nasale Obstruktion vorliegen (nicht unbedingt im selben Tagebucheintrag) <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. schwangere oder stillende Frauen 2. weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, sexuell abstinenz zu bleiben oder zwei Formen von medizinisch anerkannten Verhütungsmethoden während der Studienmedikation und für 4 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation zu nutzen. Als medizinisch anerkannte Verhütungsmethoden gelten solche, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine Fehlerwahrscheinlichkeit von weniger als 1 % pro Jahr haben: z. B. Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva (für mind. 3 Monate vor der Beginn der Studienmedikation), einige Spiralen, vasktomierter Partner oder gleichgeschlechtlicher Partner. 3. bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Formulierung 4. Vorgeschichte von Anaphylaxie und/oder anderen schweren lokalen Reaktionen auf Hauttests 5. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in den letzten 2 Jahren 6. Patienten mit perennialer Rhinitis, bei denen eine Beeinflussung der Auswertung ihrer Ambrosia-induzierten AR durch die Erkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes nicht ausgeschlossen werden kann; nicht-allergische Rhinitis; oder Augeninfektion innerhalb von 3 Wochen vor dem <i>Screening</i> 7. Vorgeschichte von akuter oder signifikant chronischer Sinusitis, chronischem eitrigem Postnasal-Drip oder <i>Rhinitis medicamentosa</i> nach Einschätzung des Prüfarztes
--	--	--

	<ol style="list-style-type: none"> 8. Vorgeschichte von saisonalem Asthma während der Ambrosia-Saison. Patienten, die eine chronische Anwendung von inhalativen oder systemischen Kortikosteroiden benötigen (ausgenommen Patienten, die eine Behandlung mit inhalativen kurzwirksamen β-Agonisten benötigen [bis zu 8 Sprühstöße pro Tag]). 9. Patienten mit Anomalien der Nasenstruktur, einschließlich nasalen Ulzerationen, Erosionen an der Nasenschleimhaut, großen Nasenpolypen und ausgeprägten Nasenscheidewandverkrümmungen, die den nasalen Luftstrom erheblich beeinträchtigen oder anderen Anomalien, die die Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes für die Studie ungeeignet machen 10. Patienten mit einer unkontrollierten systemischen Erkrankung/schweren Komorbiditäten 11. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor dem <i>Screening</i> einen größeren chirurgischen Eingriff hatten (nach Einschätzung des Prüfarztes) 12. Patienten, die eine dauerhafte Einnahme von trizyklischen Antidepressiva benötigen 13. Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes von nasalen, oralen oder okulären abschwellenden Mitteln, nasalen topischen Antihistaminika oder nasalen Steroiden abhängig sind 14. Patienten mit einer aktiven Lungenerkrankung, einer Infektion der oberen Atemwege oder der Nasennebenhöhlen, die mind. 14 Tage vor der <i>Screening</i>-Visite eine Antibiotikatherapie erforderte oder eine virale Infektion der oberen Atemwege innerhalb von 7 Tagen vor der <i>Screening</i>-Visite 15. Vorgeschichte von Engwinkelglaukom, erhöhtem Augeninnendruck, posteriorem subkapsulärem Katarakt, Harnverhalt, unkontrolliertem Bluthochdruck, schwerer koronarer Herzkrankheit, ischämischer Herzkrankheit, unkontrolliertem Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Niereninsuffizienz oder Prostatahypertrophie sowie Patienten, die mit MAO-Hemmern behandelt werden 16. Vorgeschichte einer Erkrankung oder Funktionsstörung der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse) 17. chirurgischer oder medizinischer Zustand oder körperlicher Befund, der nach Einschätzung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Sponsors die Aufnahme, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung des Studienmedikaments erheblich beeinträchtigt oder der die Fähigkeit des Patienten das Patiententagebuch auszufüllen oder zuverlässig auszufüllen beeinträchtigt
--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		18. Patienten, die im letzten Monat vor dem <i>Screening</i> an einer klinischen Studie teilgenommen haben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation Studienleiter: Dr. Piyush Agarwal, MBBS, DCH Sponsor: Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Ort der Studiendurchführung Ein Studienzentrum in Kanada: Inflamm Research Inc. 4500 Dixie Road Mississauga, ON L4W 1V7
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsarm 1 (Molo 1) <ul style="list-style-type: none"> • Fixkombination aus 25 µg Mometasonfuroat und 665 µg Olopatadinhydrochlorid, 2 Sprühstöße pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends) Interventionsarm 2 (Molo 2) <ul style="list-style-type: none"> • Fixkombination aus 50 µg Mometasonfuroat und 665 µg Olopatadinhydrochlorid, 2 Sprühstöße pro Nasenloch, 1x täglich (morgens) • zusätzlich Placebo, 2 Sprühstöße pro Nasenloch, 1x täglich (abends) Kontrollarm 1 (Dymista®) <ul style="list-style-type: none"> • Fixkombination aus 137 µg Azelastinhydrochlorid und 50 µg Fluticasonpropionat, 1 Sprühstoß pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends) • zusätzlich Placebo, 1 Sprühstoß pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends) Kontrollarm 2 (Patanase®) <ul style="list-style-type: none"> • Monopräparat aus Olopatadinhydrochlorid 665 µg, 2 Sprühstöße pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends) Kontrollarm 2 (Placebo) <ul style="list-style-type: none"> • Placebo, 2 Sprühstöße pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des mittleren iTNSS-Wertes von <i>Baseline</i> im Molo 1- bzw. Molo 2-Arm gegenüber dem Placebo-Arm. Dafür wird der Mittelwert der Erhebungen während der 6-stündigen Exposition ^b mit Ambrosia-Pollen in der EEC an Tag 15 mit dem Mittelwert der Erhebungen zu <i>Baseline</i> an Tag 1 (Visite 3) während der ersten 6 Stunden Allergen-Exposition

		<p>in der EEC (vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) verglichen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des mittleren iTNSS-Wertes von <i>Baseline</i> im Molo 1- bzw. Molo 2-Arm gegenüber dem Dymista[®]-Arm bzw. dem Patanase[®]-Arm. Dafür wird der Mittelwert der Erhebungen während der 6-stündigen Exposition^b mit Ambrosia-Pollen in der EEC an Tag 15 mit dem Mittelwert der Erhebungen zu <i>Baseline</i> an Tag 1 (Visite 3) während der ersten 6 Stunden Allergen-Exposition in der EEC (vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) verglichen. • Veränderung des mittleren iTNSS-Wertes von <i>Baseline</i> im Molo 1- bzw. Molo 2-Arm gegenüber dem Dymista[®]-Arm bzw. dem Patanase[®]-Arm. Dafür wird der Mittelwert der Erhebungen während der 6-stündigen Exposition^c mit Ambrosia-Pollen in der EEC an Tag 14 mit dem Mittelwert der Erhebungen an Tag -1 (Visite 2) während der 6-stündigen Allergen-Exposition in der EEC verglichen. • Veränderung des mittleren iTNSS-Wertes von <i>Baseline</i> im Molo 1- bzw. Molo 2-Arm gegenüber dem Dymista[®]-Arm bzw. dem Patanase[®]-Arm. Dafür wird der Mittelwert über 12 Stunden (während der 6-stündigen Exposition^c mit Ambrosia-Pollen in der EEC an Tag 14 und der 6-stündigen Exposition^b in der EEC an Tag 15) mit dem Mittelwert über 12 Stunden (während der 6-stündigen Exposition in der EEC an Tag -1 (Visite 2) und der ersten 6 Stunden Exposition in der EEC an Tag 1 (Visite 3)) verglichen. • Der Wirkeintritt im Molo 1-, Molo 2-, Dymista[®]- bzw. Patanase[®]-Arm wird durch den Vergleich der Veränderung des iTNSS-Wertes von <i>Baseline</i> zwischen den aktiven Studienbehandlungen und Placebo für jeden Zeitpunkt nach der ersten Behandlung analysiert. Die Veränderung des iTNSS-Wertes gegenüber <i>Baseline</i> wird für jeden Zeitpunkt nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation in der EEC an Tag 1 (Visite 3) (d. h. über die letzten 4 Stunden in der EEC) gegenüber der <i>Baseline</i> zu Visite 3, definiert als der Mittelwert der letzten beiden Zeitpunkte vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, berechnet. • Veränderung des mittleren iTSS-Wertes, der mittleren individuellen iNSS-Werte (4 nasale Symptome: Rhinorrhoe, Juckreiz, Niesen und nasale Obstruktion) und des mittleren TOSS-Wertes während der 6-stündigen Exposition in der EEC an Tag 15 (Visite 5) gegenüber <i>Baseline</i>-
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Werten während der ersten 6 Stunden Allergen-Exposition in der EEC an Tag 1 (Visite 3).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des mittleren iTSS-Wertes, der mittleren individuellen iNSS-Werte (4 nasale Symptome: Rhinorrhoe, Juckreiz, Niesen und nasale Obstruktion) und des mittleren TOSS-Wertes während der 6-stündigen Exposition in der EEC an Tag 14 (Visite 4) gegenüber <i>Baseline</i>-Werten während der 6-stündigen Exposition in der EEC an Tag -1 (Visite 2). • Veränderung des mittleren iTSS-Wertes, der mittleren individuellen NSS-Werte (4 nasale Symptome: Rhinorrhoe, Pruritus, Niesen und nasale Obstruktion) und des mittleren TOSS-Wertes über 12 Stunden (während der 6-stündigen Exposition in der EEC an Tag 14 und der 6-stündigen Exposition in der EEC an Tag 15) gegenüber <i>Baseline</i>-Werten über 12 Stunden (während der 6-stündigen Exposition in der EEC an Tag -1 (Visite 2) und der ersten 6 Stunden Exposition in der EEC an Tag 1 (Visite 3)). • EEC-QoLQ für alle Behandlungsarme <ol style="list-style-type: none"> 1. Vergleich des EEC-QoLQ-Wertes vor Exposition in der EEC zu <i>Baseline</i> (Tag -1, Visite 2) mit dem EEC-QoLQ-Wert vor Exposition in der EEC an Tag 14 (Visite 4) 2. Vergleich des EEC-QoLQ-Wertes nach Exposition in der EEC zu <i>Baseline</i> (Tag -1, Visite 2) mit dem EEC-QoLQ-Wert nach Exposition in der EEC an Tag 14 (Visite 4) 3. Vergleich des EEC-QoLQ-Wertes nach den ersten 6 Stunden in der EEC an Tag 1 (Visite 3; vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation) mit dem EEC-QoLQ-Wert nach Exposition in der EEC an Tag 15 (Visite 5). • Vergleich der reflektiven Verträglichkeit und Akzeptanz zwischen den aktiven Studienbehandlungen und Placebo nach Exposition in der EEC an Tag 15 (Visite 5). <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Inzidenzrate unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie GSP301-PoC wurde eine Stichprobe von 150 auswertbaren Patienten (30 Patienten pro Behandlungsarm) benötigt. Unter der Annahme, dass ca. 15 % der Patienten die Studie abbrechen könnten, sollten 180 randomisierte Patienten mit SAR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(36 pro Arm) im Verhältnis 1:1:1:1:1 eingeschlossen werden.</p> <p>Basierend auf Daten vorheriger Studien wurde eine Standardabweichung von 2,24 für die mittlere Veränderung des TNSS (über 6 Stunden in der EEC) an Tag 15 (Visite 5) angenommen.</p> <p>Bei einer Stichprobe von 30 Teilnehmern pro Behandlungsarm wird eine statistische Power von 80 % erreicht, um einen Gruppenunterschied von 1,65 in der mittleren Veränderung des TNSS-Wertes während der 6-stündigen Exposition in der EEC an Tag 15 (Visite 5) gegenüber <i>Baseline</i> mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu zeigen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen:</p> <p>Es waren keine Zwischenanalysen geplant.</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch:</p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch kann aufgrund einer Entscheidung der Aufsichtsbehörde, einer Änderung der Einschätzung durch die unabhängige Ethikkommission, Probleme mit der Arzneimittelsicherheit oder nach dem Ermessen von Glenmark erfolgen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Randomisierungsliste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Liste mit Randomisierungscodes wurde computergeneriert.</p> <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden entsprechend der Randomisierungsliste im Verhältnis 1:1:1:1:1 auf eine der fünf Behandlungen randomisiert.</p> <p>Die Prüfpräparate wurden vorverpackt und entsprechend der Randomisierungsliste mit Randomisierungsnummern versehen. Die Teilnehmer und die Präparate wurden einander entsprechend ihrer Randomisierungsnummern zugeordnet.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Die Aufnahme der Teilnehmer erfolgte durch ausgewiesenes Studienpersonal am Studienzentrum.</p> <p>Die Zuteilung der Teilnehmer zu den Gruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Liste mit Randomisierungscodes.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	<p>a) verblindet</p> <p>b) verblindet</p> <p>c) verblindet</p> <p>Die Prüfpräparate wurden vorverpackt und entsprechend der Randomisierungsliste mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Randomisierungsnummern versehen. Die Teilnehmer und die Präparate wurden einander entsprechend ihrer Randomisierungsnummern zugeordnet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aktive Behandlung und Placebo sind identisch im Aussehen. Es wurde ein Doppel-Dummy Dosierungsschema verwendet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Allgemeine Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen des primären und der sekundären Endpunkte basieren auf der ITT-Population. Für kontinuierliche Variablen werden die Anzahl der Teilnehmer, der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie das Minimum und das Maximum deskriptiv dargestellt. Für kategoriale Variablen werden die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmer mit Ereignis zusammengefasst. <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die Analyse des primären und der sekundären Endpunkte wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem <i>Baseline</i>-Wert als Kovariate und der Behandlung als festem Effekt durchgeführt, um die Behandlungsgruppen zu vergleichen. Der LS-Mean (<i>Least Square Mean</i>) für jede Behandlung, der ΔLS-Mean zwischen den Behandlungsgruppen mit assoziiertem 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert werden dargestellt. Für die primäre Analyse wird keine Anpassung des Signifikanzniveaus aufgrund der multiplen Testungen vorgenommen. Für den EEC-QoLQ wird darüber hinaus für jede Domäne der Anteil der Teilnehmer, die ihre Symptome als „kaum, etwas, mäßig störend“ bzw. für die Belastung ihrer Emotionen „kaum, zu einem geringen Teil, einige Zeit“ bewerten und der Anteil der Patienten, die ihre Symptome als „ziemlich, sehr, extrem störend“ und die Belastung ihrer Emotionen als „zu einem guten Teil, die meiste Zeit, die ganze Zeit“ bewerten, zusammengefasst. Um die Wirksamkeit der Studienintervention in den einzelnen EEC-QoL-Domänen zu bewerten, wird ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Molo 1 und Molo 2 unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH) durchgeführt. Dieser Vergleich wird auch für das „<i>Global Assessment</i>“ durchgeführt. Hierfür werden die Patienten, die eine Verbesserung "sehr viel, mäßig, etwas besser" gezeigt haben mit den Patienten, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine Verschlechterung "ein wenig, mäßig, sehr viel schlechter" gezeigt haben, verglichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für den GATAQ-Score wird für jede Behandlungsgruppe für jede Kategorie („gefällt sehr gut“, „gefällt mäßig besser“, „gefällt etwas besser“, „kein Unterschied“, „gefällt etwas weniger gut“, „gefällt viel weniger gut“, „gefällt nicht gut“) der Anteil der Patienten präsentiert. <p>Ein Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wird mit dem CMH-Test durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wird der Anteil der Teilnehmer, die die Verträglichkeit und Akzeptanz der Behandlung als „sehr gut“, „mäßig besser“, „etwas besser“ bewerteten, zusammengefasst und mit dem Anteil der Teilnehmer, die die Verträglichkeit und Akzeptanz der Behandlung als „etwas weniger gut“, „viel weniger gut“, „nicht gut“ angegeben haben mit Hilfe des CMH-Tests verglichen.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle Sicherheitsdaten werden anhand der <i>Safety</i> Population analysiert. Für die Sicherheitsanalysen werden für kontinuierliche Variablen die Anzahl der Ereignisse, der Mittelwert, der Median, das Minimum, das Maximum sowie die Standardabweichung für jeden Behandlungsarm deskriptiv beschrieben. <p>Für kategoriale Variablen wird die Häufigkeitsverteilung für jeden Behandlungsarm zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Molo 1</p> <p>a) 36 b) 36 c) 36</p> <p>Molo 2</p> <p>a) 36 b) 36 c) 36</p> <p>Dymista®</p> <p>a) 36 b) 36 c) 36</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patanase® a) 36 b) 36 c) 36 Placebo a) 36 b) 36 c) 36
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Molo 1 <ul style="list-style-type: none"> es wurden keine Teilnehmer aus der Studie ausgeschlossen Molo 2 <ul style="list-style-type: none"> andere Gründe: n = 1 Dymista® <ul style="list-style-type: none"> <i>Non-Compliance</i> mit den Studienvorgaben: n = 2 Patanase® <ul style="list-style-type: none"> es wurden keine Teilnehmer aus der Studie ausgeschlossen Placebo <ul style="list-style-type: none"> <i>Non-Compliance</i> mit den Studienvorgaben: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 27. Januar 2014 Nachbeobachtung: 28. Februar 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete wie geplant.
a: nach CONSORT 2010. b: Erhebungen in der EEC über die Stunden 18 bis 24 nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 14 c: Erhebungen in der EEC über die Stunden 1 bis 7 nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 14 Quelle: Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan und Studienbericht der Studie GSP301-PoC (8, 10, 13) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

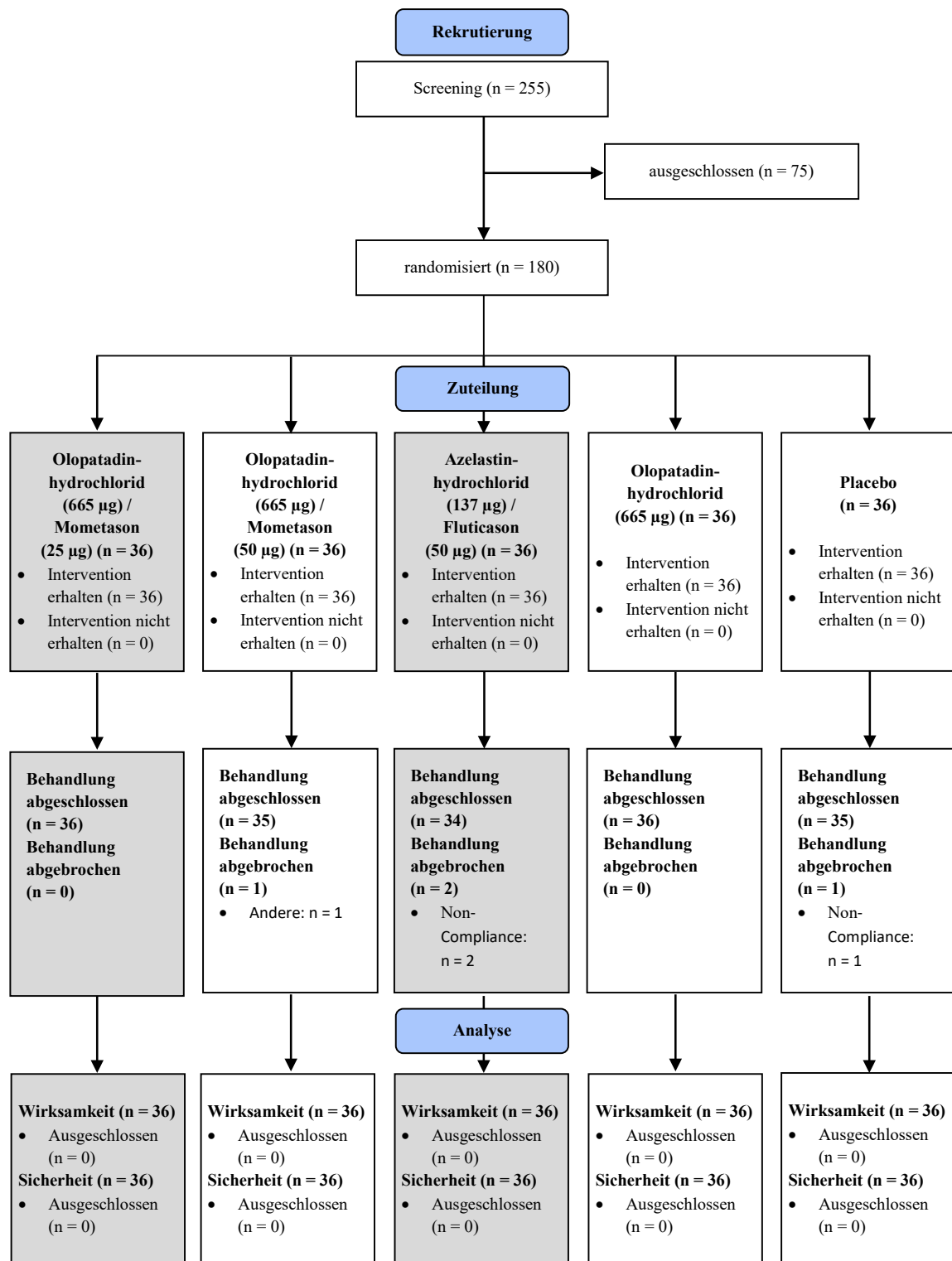


Abbildung 4-17: Patientenfluss in der Studie GSP301-PoC

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GSP301-306

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Fixkombinationspräparats aus Olopatadinhydrochlorid (Olopatadin) und Mometasonfuroat (Mometason) verabreicht als Nasenspray gegenüber dem Fixkombinationspräparat aus Azelastin und Mometasonfuroat (Mometason) (Momat Rino Advance [®]) bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis (SAR)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) Verblindung: offen Design: 2-armig, parallel, aktiv-kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 und ≤ 65 Jahren mit klinischer Vorgeschichte einer SAR (seit mind. 2 Jahren) und einem positiven Hautpricktest 2. schriftliche Einwilligung nach Aufklärung, Bereitschaft und Fähigkeit, alle Aspekte des Protokolls zu befolgen 3. dokumentierter klinische Vorgeschichte einer SAR (seit mind. 2 Jahren) mit Exazerbationen (klinische Anzeichen aktiver Symptome), die für das entsprechende saisonale Allergen typisch sind. Positiver und dokumentierter Hautpricktest (Quaddeldurchmesser mind. 5 mm größer als die Negativkontrolle) für das entsprechende saisonale Allergen. Die Verwendung und Dokumentation eines innerhalb der letzten 12 Monaten vor dem <i>Screening</i> erhaltenen positiven Ergebnisses war akzeptabel. 4. ein TNSS-Gesamtwert, rückblickend über die letzten 12 Stunden (rTNSS), von mind. 8 von 12 und ein Wert von mind. 2 für die nasale Obstruktion bei der morgendlichen Beurteilung der <i>Screening</i> -Visite 5. weibliche Teilnehmer mussten bei der <i>Screening</i> -Visite einen negativen Schwangerschaftstest

		<p>vorweisen und sich verpflichten, während der gesamten Studie angemessene nicht-hormonelle Verhütungsmethoden anzuwenden (d. h., Frauen im gebärfähigen Alter mussten hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden, z. B. Kondom und Spermizid, Diaphragma oder Portiokappe und Spermizid, Kondom und Diaphragma oder Portiokappe, nicht-hormonelle Intrauterinpressare), oder Frauen außerhalb des gebärfähigen Alters, d. h. chirurgisch steril (mit Hysterektomie oder bilateraler Tubenligatur oder bilateraler Oophorektomie in der Vorgeschichte (eine partielle Hysterektomie ist nicht ausreichend) oder Vasektomie des Partners) oder postmenopausal (spontane Amenorrhoe seit 12 Monaten)</p> <p>6. männliche Teilnehmer konnten an der Studie teilnehmen, wenn sie Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung verwendeten. Auch unfruchtbare Männer (Vasektomie oder Unfruchtbarkeit in der Vergangenheit) konnten an der Studie teilnehmen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangerschaft oder Stillzeit 2. bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Studienmedikamente 3. geplante Reisen außerhalb der Pollenregion (mehr als 700 km) für 2 oder mehr aufeinanderfolgende Tage oder 3 oder mehr Tage insgesamt zwischen der Randomisierungsvisite und der Abschlussvisite 4. signifikante atopische Dermatitis (gekennzeichnet durch klinische Manifestationen, die eine begleitende Therapie erfordern) oder medikamenteninduzierte Rhinitis in der Vorgeschichte (innerhalb von 60 Tagen vor der <i>Screening</i>-Visite) 5. Behandlung mit bekannten starken CYP3A4-Induktoren (Carbamazepin, Dexamethason, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, Pioglitazon usw.) oder starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika) 30 Tage vor oder während der Studie 6. Kontakt (ausgenommen Impfung) mit Windpocken- oder Masernviren innerhalb von 21 Tagen vor der <i>Screening</i>-Visite 7. Patienten mit leichtem, mittelschwerem oder schwerem Asthma bronchiale, die eine Therapie mit Glukokortikoiden und/oder Leukotrienrezeptorantagonisten erhalten. Patienten mit leichtem Asthma, die eine stabile Dosis von Bronchodilatoren erhalten, dürfen an der Studie teilnehmen. 8. Notwendigkeit der regelmäßigen Einnahme von inhalativen oder systemischen Glukokortikoiden
--	--	---

		<p>9. Patienten mit ganzjähriger Rhinitis, nicht-allergischer Rhinitis oder Augeninfektion innerhalb von 3 Wochen vor der <i>Screening</i>-Visite</p> <p>10. akute oder chronische Rhinosinusitis oder chronisch eitrigem postnasalem Drip-Syndrom in der klinischen Vorgeschichte</p> <p>11. anaphylaktische Reaktionen und/oder andere schwere lokale Reaktionen im Zusammenhang mit Hauttests in der klinischen Vorgeschichte</p> <p>12. jede der folgenden Erkrankungen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf), die nach Ansicht des Prüfarztes klinisch bedeutsam sind (eine begleitende Therapie erfordern) und/oder die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Beeinträchtigung der Leberfunktion, einschließlich alkoholbedingter Lebererkrankung oder Leberzirrhose ○ jegliche systemische Infektion ○ Erkrankungen des Blutes, der Leber, der Nieren, endokrine Erkrankungen (mit Ausnahme von postmenopausalen Beschwerden oder Hypothyreose) ○ gastrointestinale Störungen ○ Malignität (außer Basalzellkarzinom) ○ aktuelle neuropsychologische Probleme mit oder ohne medikamentöser Therapie ○ Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. unkontrollierter Bluthochdruck) ○ Erkrankungen der Atemwege mit Ausnahme von leichtem Asthma (z. B. akute virale Infektionen der Atemwege) <p>13. Hinterer subkapsulärer Katarakt oder Glaukom oder eine andere Sehbehinderung oder andere damit zusammenhängende Erkrankungen, einschließlich der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ eine Vorgeschichte mit erhöhtem Augeninnendruck; ○ Netzhautablösung oder chirurgische Behandlung in der Vorgeschichte; ○ eine Vorgeschichte von chirurgischen Eingriffen am Auge (außer Kataraktextraktion oder Laser-assistierte in situ Keratomileusis [LASIK]) ○ eine Vorgeschichte von penetrierenden Augenverletzungen, schweren stumpfen Augenverletzungen; ○ Uveitis, Iritis oder andere entzündliche Augenkrankheiten zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>; ○ Herpes-simplex-Augeninfektion;
--	--	---

		<ol style="list-style-type: none"> 14. positives Ergebnis eines Tests auf das humane Immundefizienz-Virus, Hepatitis B oder Hepatitis C in der Vorgeschichte 15. Tuberkulose-Infektion (aktiv oder inaktiv) 16. größere chirurgische Eingriffe (nach Einschätzung des Prüfarztes), einschließlich kürzlich durchgeführter Operationen oder Nasenverletzungen mit Schädigung der Nasenschleimhaut (vor der Wundheilung) innerhalb von 4 Wochen vor der <i>Screening</i>-Visite 17. Notwendigkeit der regelmäßigen Einnahme von trizyklischen Antidepressiva 18. Abhängigkeit (nach Angaben des Prüfarztes) von nasalen, oralen oder ophthalmischen Abschwellungsmitteln, nasalen topischen Antihistaminika oder Glukokortikoiden zur intranasalen Anwendung 19. Verwendung von Antibiotika zur Behandlung akuter Erkrankungen innerhalb von 14 Tagen vor dem <i>Screening</i> 20. Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse in der Vorgeschichte 21. jeder signifikante chirurgische oder medizinische Zustand oder klinisch relevante körperliche Untersuchungsergebnisse (z. B. Nasenpolypen oder andere signifikante Fehlbildungen der Atemwege/strukturelle Anomalien der Nase, signifikante Nasenverletzungen [wie Nasenpiercing] oder signifikante Abweichungen der Nasenscheidewand, Geschwüre oder Erosionen der Nasenschleimhaut), die nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Sponsors die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung des Prüfpräparats erheblich beeinträchtigen oder die Nasenatmung erheblich beeinträchtigen oder die Fähigkeit des Patienten, das Allergische Rhinitis-Tagebuch auszufüllen oder zuverlässig auszufüllen, beeinträchtigen 22. Beginn einer Immuntherapie oder Verabreichung von immunsuppressiven/immunmodulatorischen Medikamenten innerhalb von 60 Tagen vor dem <i>Screening</i> und/oder derzeitige Anwendung von Immuntherapie oder immunsuppressiven/immunmodulatorischen Medikamenten. Die Verwendung von topischen Mitteln, die Pimecrolimus oder Tacrolimus enthalten, war akzeptabel, wenn die Behandlung mindestens 30 Tage vor dem <i>Screening</i> begonnen wurde und mit einer konstanten Dosis fortgesetzt wird. Bei Patienten, die eine sublinguale Immuntherapie anwenden, war eine <i>Washout</i>-Periode von 180 Tagen zwischen der letzten Dosis dieser Therapie und der <i>Screening</i>-Visite erforderlich.
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>23. Verwendung von topischen Glukokortikoiden in Konzentrationen von mehr als 1 % Hydrocortison oder einem Äquivalent innerhalb von 30 Tagen vor der <i>Screening</i>-Visite; Verwendung von topischem Hydrocortison oder einem Äquivalent in einer Konzentration, die mehr als 20 % der Körperoberfläche bedeckt; oder eine Grunderkrankung (nach Einschätzung des Prüfarztes), die wahrscheinlich eine Behandlung mit solchen Arzneimitteln während der klinischen Studie erfordert</p> <p>24. Teilnahme an einer klinischen Studie mit experimentellen nicht-biologischen Arzneimitteln innerhalb von 30 Tagen oder mit experimentellen biologischen Arzneimitteln innerhalb von 120 Tagen vor der <i>Screening</i>-Visite oder geplante Teilnahme an einer anderen experimentellen klinischen Studie zu irgendeinem Zeitpunkt während dieser Studie</p> <p>25. Teilnahme des Personals des klinischen Zentrums und/oder seiner unmittelbaren Angehörigen an der Studie</p> <p>26. Nachweis einer fehlenden Verbesserung der Symptome bei Patienten, die mit einer zugelassenen/vermarkteten Einzelkomponente des Fixkombinationspräparats aus Olopatadinhydrochlorid (Olopatadin) und Mometasonfuroat (Mometason) oder des Fixkombinationspräparat aus Azelastin und Mometasonfuroat (Mometason) (Momate Rino Advance) behandelt wurden, nach Einschätzung des Prüfarztes.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Studienleiter: Fedorova Victoria Petrovna Sponsor: Glenmark Specialty SA Repräsentant des Sponsors in Russland: Glenmark Impex LLC</p> <p>Studienort: Die Studie fand in 9 Studienzentren in Russland statt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionsarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixkombination aus 25 µg Mometasonfuroat und 665 µg Olopatadinhydrochlorid verabreicht als Nasenspray, 2 Sprühstöße pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends) <p>Kontrollarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixkombinationspräparat aus 140 µg Azelastinhydrochlorid und 50 µg Mometasonfuroat verabreicht als Nasenspray, 1 Sprühstoß pro Nasenloch, 2x täglich (morgens und abends)
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des mittleren rTNSS-Wertes (rückblickender Wert über 12 Stunden morgens und abends) von <i>Baseline</i> über einen Behandlungszeitraum von 14 Tagen. <p>Der Mittelwert der beiden rTNSS-Werte, morgens und abends, wird als täglicher TNSS-Wert und die mittlere Veränderung von <i>Baseline</i> über den 14-tägigen Behandlungszeitraum berechnet.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentsatz der Patienten mit einer Abnahme des rTNSS-Werts von 1 oder mehr Punkten an Tag 15 zur Abschlussvisite • Veränderung des mittleren iTNSS-Wertes (momentaner Wert morgens und abends) von <i>Baseline</i> über einen Behandlungszeitraum von 14 Tagen. • Veränderung des mittleren rTOSS-Wertes (rückblickender Wert über 12 Stunden morgens und abends) von <i>Baseline</i> über einen Behandlungszeitraum von 14 Tagen. • Veränderung des mittleren RQLQ[S] an Tag 15 von <i>Baseline</i> <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Inzidenzrate unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einem geschätzten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 0, einer geschätzten Standardabweichung von 3,5 für die Veränderung des TNSS im Vergleich zu <i>Baseline</i> bei einem Signifikanzniveau von 0,05, betrug die berechnete Stichprobengröße zur Erzielung einer Power von 85 % 236 Patienten (118 Patienten in jeder Behandlungsgruppe). Angesichts einer Ausscheidungsrate von 15 % nach der Randomisierung sollten 278 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Unter Berücksichtigung der möglichen Ausscheidungsrate beim <i>Screening</i> von bis zu 10 % der Patienten sollten 310 Patienten in die Studie aufgenommen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen:</p> <p>Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch:</p> <p>Der Hauptprüfer des Studienzentrums und der Studiensponsor waren berechtigt, die Studie jederzeit zu beenden, wenn ein Sicherheitsrisiko für die Patienten bestand oder aus anderen Gründen. Die Studie sollte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		insbesondere in folgenden Fällen vorzeitig abgebrochen werden: <ul style="list-style-type: none"> • neue toxikologische oder pharmakologische Daten oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zu einer Änderung der zuvor positiven "Nutzen-Risiko"-Bewertung führen; • unerwünschte Ereignisse, die mit einer solchen Intensität und Häufigkeit auftreten, dass die Anwendung des Prüfpräparats in der vorgeschlagenen Dosis und nach dem vorgeschlagenen Schema nicht fortgesetzt werden kann; • der Sponsor beschließt, die Studie abzubrechen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IWRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels nicht-adaptiver zentralisierter Blockrandomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines IWRS durchgeführt. Die Patienten wurden entsprechend dem computergestützten Randomisierungsplan im Verhältnis 1:1 auf eine der beiden Behandlungen randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme der Patienten erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich um eine offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Deskriptive Statistik <ul style="list-style-type: none"> • Für quantitative Variablen werden Minimum und Maximum, das arithmetische Mittel, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Standardabweichung und der Median mit Interquartilsabstand berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für kategoriale Variablen werden die Prozentsätze der Gesamtanzahl der Probanden in der Gruppe berechnet. <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Wirksamkeitsanalyse für den primären Endpunkt wird sowohl in der PP-Population (primär) als auch in der mITT-Population (sekundär) durchgeführt. • Die Hypothese der Nichtunterlegenheit wird mithilfe der MMRM-Methode überprüft. Eine Nichtunterlegenheit wird belegt, sofern die Obergrenze des zweiseitigen 90 % KI für den Unterschied der Behandlungsgruppen unter der Grenze der Nichtunterlegenheit liegt (1,23). • Sofern die Nichtunterlegenheit bestätigt wird, erfolgt die Überprüfung der Hypothese der Überlegenheit. Die Überlegenheit wird nachgewiesen, sofern die obere Grenze des 95 % KI unter 0 liegt. • Zusätzliche Analysen des primären Endpunkts umfassen eine LOCF ANCOVA in der PP-Population und eine confirmatorische Analyse des primären Endpunkts unter Verwendung von MMRM und LOCF ANCOVA in der mITT-Population. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Wirksamkeitsanalyse für die sekundären Endpunkte, die die Veränderungen über die Zeit betreffen, wird in der mITT-Population mittels ANOVA MMRM und LOCF ANCOVA durchgeführt. • Der kategoriale sekundäre Endpunkt „Prozentsatz der Patienten mit einer Abnahme des rückblickenden TNSS-Werts von 1 oder mehr Punkten an Tag 15 zur Abschlussvisite“ wird mithilfe einer binären logistischen Regression durchgeführt. <p>Sicherheitsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Sicherheitsdaten werden anhand der <i>Safety</i> Population analysiert. • Für die Sicherheitsanalyse wird die Häufigkeitsverteilung für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. • Der Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Studiengruppen wurde mit dem exakten Test von Fisher durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Interventionsarm a) 138 b) 138 c) 138 Kontrollarm a) 140 b) 140 c) 139
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Interventionsarm • es wurden keine Teilnehmer aus der Studie ausgeschlossen Kontrollarm • lost to follow-up: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 31. Mai 2019 Nachbeobachtung: 14. Oktober 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete wie geplant.
a: nach CONSORT 2010. Quelle: Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan und Studienbericht der Studie GSP301-306 (9, 11, 14) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

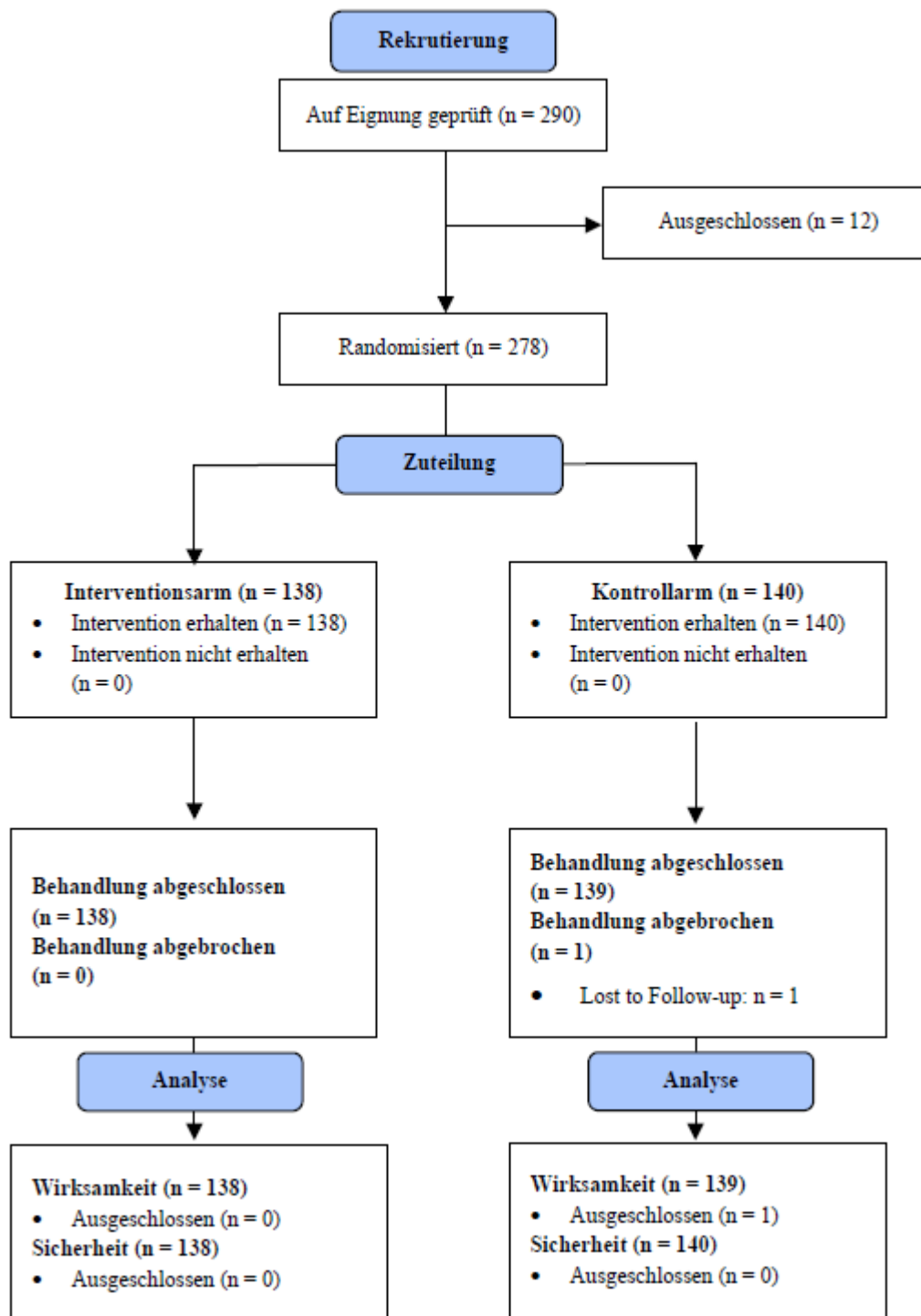


Abbildung 4-18: Patientenfluss in der Studie GSP301-306

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GSP301-PoC

Studie: GSP301-PoC

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Clinical Study Report vom 6. August 2015: 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.</p>	A
<p>Study Protocol vom 15. Januar 2014: 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</p>	B
<p>Statistical Analysis Plan vom 26. März 2014: 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</p>	C
<p>Studienpublikation: Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study Patel, P. et al. 2018 Annals of Allergy, Asthma and Immunology Volume 122, Issue 2019, 160–166</p>	D
<p>Studienregistereinträge NCT03444506: Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination (FDC) of Olopatadine Hydrochloride and Mometasone Furoate Nasal Spray (Molo; Also Referred as GSP 301) in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (SAR) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444506 Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination (FDC) of Olopatadine Hydrochloride and Mometasone Furoate Nasal Spray (Molo; Also Referred as GSP 301) in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (SAR) GSP 301- PoC http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03444506</p>	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, C**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Studie GSP301-PoC war eine doppelblinde Studie mit *Double-Dummy*-Verfahren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Studie GSP301-PoC war eine doppelblinde Studie mit *Double-Dummy*-Verfahren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine fünfarmige, doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Phase II (*Proof of Concept*) Studie mit *Double-Dummy*-Verfahren. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels computergenerierter Randomisierungsliste erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GSP301-306

Studie: GSP301-306

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report vom 6. August 2015: 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.	F
Study Protocol vom 21. Februar 2019 A randomized, open-label, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the combination product metered nasal spray GSP 301 (a fixed-dose combination of olopatadine hydrochloride 665 µg and mometasone furoate 25 µg) versus metered nasal spray Momate Rhino Advance (fixed-dose combination of azelastine 140 µg and mometasone furoate 50 µg) in patients with seasonal allergic rhinitis.	G
Statistical Analysis Plan vom 5. Dezember 2019 A randomized, open-label, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of GSP 301 NS (olopatadine hydrochloride 665 µg and mometasone furoate 25 µg) fixed-dose combination (FDC) nasal spray in comparison with Momate Rhino Advance (azelastine 140 µg and mometasone furoate 50 µg) FDC nasal spray in subjects with seasonal allergic rhinitis.	H
Studienpublikation: Efficacy and safety of the combined preparation GSP 301 NS in patients with seasonal allergic rhinitis: a Russian multicenter randomized open clinical trial Nenasheva, N. M. et al. 2021 Practical Allergology Volume/Issue 1, 66-77	I

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

F, G, H, I

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

F, H, I

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

F, G, H

Die Studie GSP301-306 war eine offene Studie.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

F, G, H, I

Die Studie GSP301-306 war eine offene Studie. Allerdings wurde in beiden Armen eine aktive Studienmedikation bestehend aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum verabreicht (*Head-to-Head-Studie*), was die Auswirkungen der fehlenden Verblindung minimieren sollte.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

F, G, H, I

Die Studie GSP301-306 war eine offene Studie. Allerdings wurde in beiden Armen eine aktive Studienmedikation bestehend aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalem Antihistaminikum verabreicht (*Head-to-Head-Studie*), was die Auswirkungen der fehlenden Verblindung minimieren sollte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

F, G, H, I

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

F, G, H, I

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GSP301-306 handelt es sich um eine multizentrische, zweiarmige, offene, kontrollierte, randomisierte Phase II-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels IWRS erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patienten und Behandler vorgesehen. Das Ausmaß des durch das offene Studiendesign gegebenen Verzerrungspotenzials wird auf Endpunktebene diskutiert, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Allerdings wurde in beiden Armen eine aktive Studienmedikation bestehend aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum verabreicht (*Head-to-Head-Studie*), was die Auswirkungen der fehlenden Verblindung minimieren sollte. Darüber hinaus wurden auf Studienebene keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: TNSS und individuelle NSS**

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial des Endpunkts TNSS und der individuellen NSS basieren auf der Studie GSP301-PoC. Für die Studie GSP301-306 erfolgt jeweils eine ergänzende Angabe in Schriftform, sofern die Studie hinsichtlich der Erfüllung der Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von der Studie GSP301-PoC abweicht.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie mit *Double-Dummy*-Verfahren. Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des verblindeten Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

Bei der Studie GSP301-306 handelt es sich um eine offene, zweiarmige Studie. Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse der Endpunkte TNSS und NSS der Studie GSP301-PoC basieren auf der ITT-Population. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten und mindestens eine Untersuchung zur Wirksamkeit während der Behandlungsphase absolviert haben. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Die für die Studie GSP301-306 dargestellten Analysen basieren auf der mITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten und mindestens eine Untersuchung zum primären Endpunkt nach der *Baseline* absolviert haben.

Der Patientenfluss ist in den Studien GSP301-PoC und GSP301-306 transparent und nachvollziehbar dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des verblindeten Studiendesigns in der Studie GSP301-PoC keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Für die Studie GSP301-306 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft. Allerdings wurde in beiden Armen eine aktive Studienmedikation bestehend aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum verabreicht (*Head-to-Head*-Studie), was die Auswirkungen der fehlenden Verblindung minimieren sollte.

Endpunkt: TOSS

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial des Endpunkts TOSS basieren auf der Studie GSP301-PoC. Für die Studie GSP301-306 erfolgt jeweils eine ergänzende Angabe in Schriftform, sofern die Studie hinsichtlich der Erfüllung der Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von der Studie GSP301-PoC abweicht.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie mit *Double-Dummy*-Verfahren. Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des verblindeten Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

Bei der Studie GSP301-306 handelt es sich um eine offene, zweiarmige Studie. Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse des Endpunkts TOSS in der Studie GSP301-PoC basiert auf der ITT-Population. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten und mindestens eine Untersuchung zur Wirksamkeit während der Behandlungsphase absolviert haben. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Die für die Studie GSP301-306 dargestellten Analysen basieren auf der mITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten und mindestens eine Untersuchung zum primären Endpunkt nach der *Baseline* absolviert haben.

Der Patientenfluss ist in den Studien GSP301-PoC und GSP301-306 transparent und nachvollziehbar dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des verblindeten Studiendesigns in der Studie GSP301-PoC keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten. Die Rücklaufquoten des Fragebogens basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Für die Studie GSP301-306 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft. Allerdings wurde in beiden Armen eine aktive Studienmedikation bestehend aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum verabreicht (*Head-to-Head*-Studie), was die Auswirkungen der fehlenden Verblindung minimieren sollte.

Endpunkt: TSS

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial des Endpunkts TSS basieren auf der Studie GSP301-PoC. Für die Studie GSP301-306 erfolgt keine Ermittlung des TSS.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie mit *Double-Dummy*-Verfahren. Die AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des verblindeten Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Analyse des Endpunkts TSS in der Studie GSP301-PoC basiert auf der ITT-Population. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten und mindestens eine Untersuchung zur Wirksamkeit während der Behandlungsphase absolviert haben. Die Rücklaufquoten der dem TSS zugrundeliegenden Fragebögen TNSS und TOSS basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %. Der Patientenfluss ist in der Studien GSP301-PoC transparent und nachvollziehbar dargestellt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der AR-spezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des verblindeten Studiendesigns in der Studie GSP301-PoC keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten. Die Rücklaufquoten der dem TSS zugrundeliegenden Fragebögen TNSS und TOSS basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Endpunkt: EEC-QoLQ

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial des Endpunkts EEC-QoLQ basieren auf der Studie GSP301-PoC. In der Studie GSP301-306 wurde der EEC-QoLQ nicht erhoben.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie mit *Double-Dummy*-Verfahren. Die Fragen im Rahmen des EEC-QoLQ wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des verblindeten Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Analyse des Endpunkts EEC-QoLQ in der Studie GSP301-306 basiert auf der ITT-Population. Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten und mindestens eine Untersuchung zur Wirksamkeit während der Behandlungsphase absolviert haben. Die Rücklaufquoten des EEC-QoLQ basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Der Patientenfluss ist in der Studien GSP301-PoC transparent und nachvollziehbar dargestellt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Fragen im Rahmen des EEC-QoLQ wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des verblindeten Studiendesigns keine Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten. Die Rücklaufquoten des EEC-QoLQ basierend auf der ITT-Population lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Endpunkt: RQLQ-TOTAL

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial des Endpunkts RQLQ-TOTAL basieren auf der Studie GSP301-306. In der Studie GSP301-306 wurde der RQLQ-TOTAL nicht erhoben.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
F, G, H, I

Bei der Studie GSP301-306 handelt es sich um eine offene, zweiarmige Studie. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgt von den Patienten selbst, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
F, H, G

Die Analyse des Endpunkts RQLQ-TOTAL in der Studie GSP301-306 basiert auf der mITT-Population. Die mITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten und mindestens eine Untersuchung zur Wirksamkeit während der Behandlungsphase absolviert haben. Der Patientenfluss ist in der Studien GSP301-306 transparent und nachvollziehbar dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
F, G, H, I

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
F, G, H, I

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten trotz sonst keiner vorliegenden Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren als *hoch* eingestuft. Allerdings wurde in beiden Armen eine aktive Studienmedikation bestehend aus einem intranasalen Glukokortikoid in Kombination mit einem intranasalen Antihistaminikum verabreicht (*Head-to-Head-Studie*), was die Auswirkungen der fehlenden Verblindung minimieren sollte.

Endpunkt: UE

In der Studie GSP301-306 werden die UE gemäß GCP-Standards erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE. Die Angaben zum Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE basieren auf der Studie GSP301-PoC. Für die Studie GSP301-306 erfolgt jeweils eine ergänzende Angabe in Schriftform, sofern die Studie hinsichtlich der Erfüllung der Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von der Studie GSP301-PoC abweicht.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Bei der Studie GSP301-PoC handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie mit *Double-Dummy*-Verfahren. Die UE wurden von den Patienten berichtet sowie vom behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Beide Parteien hatten dabei aufgrund des verblindeten Studiendesigns keine Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten.

Bei der Studie GSP301-306 handelt es sich um eine offene, zweiarmige Studie. Die UE wurden von den Patienten berichtet sowie vom behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Beide Parteien hatten dabei aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die UE wurden von den Patienten berichtet sowie vom behandelnden Prüfarzt dokumentiert. In der Studie GSP301-PoC hatten beide Parteien dabei aufgrund des verblindeten Studiendesigns keine Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten. Die Auswertungen erfolgten in der *Safety*-Population, die alle randomisierten Teilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Studie GSP301-PoC ist die *Safety*-Population identisch zur ITT Population. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als *niedrig* eingeschätzt.

Für die Studie GSP301-306 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft. Die Auswertungen erfolgten in der *Safety*-Population, die alle randomisierten Teilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für den Olopatadin/Mometason-Arm der Studie GSP301 306 ist die *Safety*-Population identisch zur ITT-Population. Im Azelastin/Mometason-Arm beträgt die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety Population 0,7 % ((140 - 139)/140). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Für die Studie GSP301-306 wird das Verzerrungspotenzial leichter und moderater UE sowie von UE, die zum Therapieabbruch führen, aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft. Für die schweren UE und die schwerwiegenden UE kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine Beeinflussung ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial als *niedrig* eingestuft wird.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe *Baseline*-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Informationen

Tabelle 4-70: Auflistung nicht erlaubter Begleitmedikamente in der Studie GSP301-PoC

Nicht erlaubte Begleitmedikamente	
Medikamente, die während der angegebenen Zeit vor dem <i>Screening</i> und während der Studie nicht erlaubt waren	
Orale oder intranasale Antihistaminika oder Anticholinergika	5 Tage ^a
Ephedrin- oder Pseudoephedrin-enhaltende Produkte	5 Tage ^a
Dekongestiva einschließlich Erkältungspräparate	5 Tage ^a
Okuläre Kortikosteroide	7 Tage ^a
Leukotrieninhibitoren	14 Tage ^a
Intranasale Kortikosteroide	14 Tage ^a
Orale oder systemische Kortikosteroide, Immunsuppressiva/ Immunmodulatoren	1 Monat ^a
Cromolyn (alle Formen)	2 Wochen ^a
Systemische Antibiotika	2 Wochen ^a
IgE-Antagonisten	120 Tage ^a
Medikamente, die während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt waren	
Alle intranasalen Therapien (einschließlich Salz), topische Kortikosteroide (ausgenommen für die Behandlung kleiner, begrenzter Läsionen)	
Alle opthalmischen Tropfen (verschreibungspflichtig oder OTC)	
Strahlentherapie	
Beginn einer injizierbaren Immuntherapie	
Jeder Wirkstoff (investigativ oder auf dem Markt), der in einer klinischen Studie verwendet wird	
Potente Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren (Ketoconazol, Itraconazol)	
CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Dexamethason, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, Pioglitazon)	
a: Zeitraum vor dem <i>Screening</i> in dem die Einnahme der aufgeführten Medikament nicht erlaubt war. Quelle: Studienbericht der Studie GSP301-PoC (10) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	