

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tezepelumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.11.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden (SCS) und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezepelumab

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|
| Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dupilumab oder ▪ Omalizumab oder ▪ Mepolizumab <p>jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budenosid oder Mometasonfuroat)^b</p> |

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.

b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Tezepelumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.

CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemische Kortikosteroide

Für die Fragestellung folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs

wählt der pU aus den verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine Studie zum direkten Vergleich von Tezepelumab als Add-on-Therapie mit INCS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher für die Bewertung von Tezepelumab in Kombination mit INCS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention zieht er dafür die Studie WAYPOINT und aufseiten des Komparators Mepolizumab die Studie SYNAPSE heran.

Studie WAYPOINT

Die Studie WAYPOINT ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Tezepelumab mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Erhaltungstherapie mit INCS über 52 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die trotz vorheriger dokumentierter SCS-Behandlung und / oder Nasenpolypen-Operation oder bei Kontraindikation / Intoleranz gegen beide Maßnahmen unter einer CRSwNP litten, die mindestens 12 Monate vor Studienbeginn diagnostiziert worden war. Zum Zeitpunkt des Screenings musste auf einer Skala von 0 bis 8 ein Nasenpolypenscore (NPS) von ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch) vorliegen, sowie ein Score für die nasale Kongestion (NCS) von ≥ 2 auf einer Skala von 0 bis 3 und seit ≥ 8 Wochen anhaltende CRSwNP-Symptome wie nasaler Ausfluss und / oder Verminderung / Verlust des Riechvermögens. Der Gesamtscore des 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) musste einen Wert ≥ 30 aufweisen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem eine Behandlung der CRSwNP gemäß üblichem Standard in stabiler Dosierung für mindestens 30 Tage vor Screening erhalten haben.

Vor Randomisierung erfolgte eine 5-wöchige Run-in-Phase, in der die Patientinnen und Patienten mit einer standardisierten INCS-Erhaltungstherapie (Mometasonfuroat 400 µg oder Äquivalent) behandelt und in die tägliche Dokumentation der Schwere ihrer Symptome in einem elektronischen Symptomtagebuch eingeführt wurden.

Im Anschluss an die Run-in-Phase sollten nur diejenigen Patientinnen und Patienten den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt werden, die neben der Erfüllung der Einschlusskriterien zu Screening auf einer Skala von 0 bis 8 einen NPS von ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch) zeigten. Zusätzlich musste über die 14 Tage vor Randomisierung ein mittlerer NCS

≥ 2 auf einer Skala von 0 bis 3 im Symptomtagebuch erhoben worden sein und der SNOT-22 Gesamtscore zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Wert ≥ 30 annehmen.

Die Behandlung mit Tezepelumab erfolgte entsprechend der Fachinformation. In der Behandlungsphase wurde die Gabe von INCS in stabiler Dosierung fortgeführt. Neben der zu untersuchenden Studienmedikation und der INCS-Erhaltungstherapie waren bei Bedarf kurzzeitige Behandlungen mit SCS oder Antibiotika zur Behandlung von Nasenpolypen erlaubt. Insgesamt wurden 410 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Tezepelumab (N = 204) oder Placebo (N = 206) zugeteilt und davon 408 Patientinnen und Patienten mit Tezepelumab (N = 203) oder Placebo (N = 205) behandelt.

Primäre Endpunkte sind die Veränderung des NPS zu Woche 52 und die Veränderung des über die vergangenen 14 Tage gemittelten NCS zu Woche 52. Darüber hinaus wurden weitere patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkatagorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Der pU legt für den adjustierten indirekten Vergleich die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, für die in der medizinischen Vorschichte bereits mindestens 1 Nasenpolypen-Operation dokumentiert war. Diese Teilpopulation umfasst 144 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 147 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Studie SYNAPSE

Bei der Studie SYNAPSE handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Mepolizumab mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Erhaltungstherapie mit dem intranasalen Kortikosteroid Mometasonfuroat über 52 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 seit ≥ 12 Wochen anhaltenden Symptomen der chronischen Rhinosinusitis mit rezidivierenden bilateralen Nasenpolypen und mindestens 1 Nasenpolypen-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre vor Studieneinschluss eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit INCS vor Screening aufweisen.

Vor Randomisierung erfolgte eine 4-wöchige Run-in-Phase, in der die Patientinnen und Patienten in die tägliche Dokumentation der Schwere ihrer Symptome in einem elektronischen Symptomtagebuch eingeführt wurden. In dieser Phase wurden die Patientinnen und Patienten außerdem auf die Erhaltungstherapie mit 400 µg intranasalem Mometasonfuroat täglich umgestellt, falls zuvor mit anderen INCS behandelt oder bis zu dem Zeitpunkt noch nicht die Maximaldosierung von Mometasonfuroat eingesetzt wurde.

Im Anschluss an die Run-in-Phase sollten nur diejenigen Patientinnen und Patienten den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt werden, die neben der Erfüllung der

Einschlusskriterien zu Screening auf einer Skala von 0 bis 8 einen NPS von ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch) zeigten sowie im Symptomtagebuch über die letzten 7 Tage vor Randomisierung einen VAS-Score der Gesamtsymptome > 7 und der nasalen Obstruktion > 5 .

Die Behandlung mit Mepolizumab erfolgte entsprechend der Fachinformation. In der Behandlungsphase wurde die Gabe von intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt. Neben der zu untersuchenden Studienmedikation und der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat waren bei Bedarf Nasenspülungen mit Salzlösung, systemische Antibiotika, eine kurzzeitige Therapie mit vornehmlich oralen Kortikosteroiden oder alternative Applikationsform von SCS erlaubt. Ebenfalls erlaubt waren Operationen zur Behandlung der Nasenpolypen.

Insgesamt wurden 407 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Mepolizumab (N = 206) oder Placebo (N = 201) zugeteilt.

Primäre Endpunkte waren die Veränderung der mittleren VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49 bis 52 und die Veränderung des NPS zu Woche 52. Darüber hinaus wurden weitere patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkatagorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Limitationen der Studien

Die Studie WAYPOINT und die Studie SYNPASE haben folgende Limitationen: Zum einen verbleibt eine Unsicherheit, ob durch den Einschluss in die Studien (notwendige) Operationen bei einigen Patientinnen und Patienten ggf. erst verzögert durchgeführt wurden. Für die Studie WAYPOINT ist zudem unklar, ob zu Studienbeginn notwendige Nasenpolypen-Operationen bei den Patientinnen und Patienten der herangezogenen Teilpopulation verzögert wurden, da – anders als in der Studie SYNPASE – eine Operation einen Therapieabbruch zur Folge hatte. Die beschriebenen Unsicherheiten tragen für beide Studien zu einer reduzierten Aussagesicherheit auf Studienebene bei. Dies allein stellt die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs jedoch nicht infrage.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

In der Gesamtschau zeigen sich zwischen den Studien WAYPOINT und SYNPASE teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika, von denen jedoch keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo unter Berücksichtigung der beiden Studien WAYPOINT und SYNPASE grundsätzlich infrage stellt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Tezepelumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. In beiden Studien führt die Unsicherheit über die Notwendigkeit von Nasenpolypen-Operationen zu Studienbeginn zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Dies allein führt allerdings nicht dazu, dass die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Studie SYNAPSE wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie als niedrig bewertet. In der Studie WAYPOINT ist das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs hoch. Für die Endpunktkatégorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist dies in dem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzter Werte begründet. Für diese Endpunkte liegen keine Sensitivitätsanalysen vor, die prüfen, ob die herangezogenen Effekte auch bei Anwendung anderer Ersetzungsverfahren, welche die Therapiestrategie geeigneter abbilden, robust sind. Für die Endpunkte, die auf der Erfassung von Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen basieren, ist das hohe Verzerrungspotenzial in den hohen und zwischen den Studienarmen differenziellen Anteilen an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten begründet. Damit ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt, und der indirekte Vergleich der einzelnen Endpunkte wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Letzteres gilt auch für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, für den trotz niedrigen Verzerrungspotenzials in beiden Studien von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen wird.

Zusammenfassend liegen somit für keinen der Endpunkte in beiden Studien Daten mit ausreichender Ergebnissicherheit vor, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamt mortalität ist aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie WAYPOINT (unvollständige Beobachtungen aus potenziell

informativen Gründen) die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

nasale Kongestion / Obstruktion, Gesichtsschmerz

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Symptomatik nasale Kongestion / Obstruktion und Gesichtsschmerz liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Dies ist für den Endpunkt nasale Kongestion auf die Problematik zurückzuführen, dass in der Studie WAYPOINT mehr Responder als Patientinnen und Patienten mit ausgewertetem Fragebogen zu Woche 52 angegeben sind. Für den Endpunkt Gesichtsschmerz wird angenommen, dass auf Interventionsseite aus der Studie WAYPOINT Ergebnisse zu Gesichtsdruck eingehen, während es auf Vergleichsseite Ergebnisse zu Gesichtsschmerz aus der Studie SYNAPSE sind. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, SNOT-22 und Aktivitätsbeeinträchtigung

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Symptomatik Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum und zu den Endpunkten SNOT-22 und Aktivitätsbeeinträchtigung ist aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie WAYPOINT (großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils mittels NRI ersetzter Werte) die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2

Für die Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 ist aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie WAYPOINT (großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils mittels NRI ersetzter Werte) die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs ist aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie WAYPOINT die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Beim Endpunkt SUEs ist dies in unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen begründet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt in beiden Studien trotz niedrigen Verzerrungspotenzials eine eingeschränkte Ergebnissicherheit aufgrund von Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als UEs vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tezepelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zu den einzelnen Endpunkten der verschiedenen Endpunktkatagorien liegen keine Ergebnisse vor, bei denen die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs erfüllt ist oder der indirekte Vergleich ist nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Ergebnisse verfügbar sind.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS gegenüber Mepolizumab + INCS.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tezepelumab.

Tabelle 3: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dupilumab oder ▪ Omalizumab oder ▪ Mepolizumab jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budenosid oder Mometasonfuroat) ^b | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Tezepelumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.</p> <p>CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemische Kortikosteroide</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.