

Tezepelumab

(chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

A horizontal color bar consisting of a dark blue header with the text "DOSSIERBEWERTUNG" in white, followed by a series of colored squares transitioning from light blue to dark blue.

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tezepelumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß
§ 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.11.2025

Interne Projektnummer

A25-145

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-145>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitierungsvorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tezepelumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-145>.

Schlagwörter

Tezepelumab, Rhinosinusitis, Nasenpolypen, Nutzenbewertung, NCT04851964,
NCT03085797

Keywords

Tezepelumab, Rhinosinusitis, Nasal Polyps, Benefit Assessment, NCT04851964,
NCT03085797

Medizinisch-fachliche Beratung

- Leif Erik Walther, HNO-Gemeinschaftspraxis im Main Taunus Zentrum, D-65843 Sulzbach (Taunus)

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Mattea Patt
- Snjezana Petzler
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Tezepelumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Tezepelumab ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)

pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Walther, Leif Erik	nein						

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika	I.19
I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.39
I 3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.44
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.46
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.46
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.52
I 4.3 Ergebnisse	I.55
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.63
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.65
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.65
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.67
I 6 Literatur.....	I.69
I Anhang A Suchstrategien.....	I.73
I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nasenpolypen-Operationen	I.75
I Anhang B.1 Nasenpolypen-Operationen – Ergebnisse.....	I.75
I Anhang B.2 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nasenpolypen-Operation.....	I.76
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.78
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.84

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezepelumab	I.7
Tabelle 3: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezepelumab	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	I.23
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS	I.29
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS	I.32
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS	I.44
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	I.47
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS	I.53
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	I.56
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	I.61
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	I.66
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS	I.67
Tabelle 17: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.68
Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS	I.75
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie WAYPOINT)	I.79

Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie WAYPOINT)	I.80
Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie WAYPOINT).....	I.80
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie SYNAPSE).....	I.81
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie SYNAPSE).....	I.82
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie SYNAPSE)	I.83

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab jeweils in Kombination mit INCS über den Brückenkomparator Placebo	I.18
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur 1. Nasenpolypen- Operation aus der Studie WAYPOINT (Teilpopulation mit Nasenpolypen-Operation in der Vergangenheit) – Datenschnitt 23.09.2024	I.76
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur 1. Nasenpolypen- Operation aus der Studie SYNAPSE (11.12.2019).....	I.77

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AERD	Aspirin-induzierte Atemwegserkrankung
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
EUFOREA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INCS	intranasale Kortikosteroide
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NCS	nasale Kongestion
NPS	Nasenpolypsenscore
NPSD	Nasal Polyposis Symptom Diary
NRI	Non-Responder-Imputation
NRS	Numerische Rating-Skala
OCS	orale Kortikosteroide
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCS	systemische Kortikosteroide
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SNOT-22	22-Item Sino-nasal Outcome Test
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
WPS	Worst Possible Score (schlechtmöglicher Wert)

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 jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budenosid oder Mometasonfuroat) ^b

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 SYNAPSE 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 SYNAPSE – 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 SYNAPSE 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 SYNAPSE 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) ersetzer 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 ersetzer 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 ersetzer 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

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

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

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budenosid oder Mometasonfuroat) ^b

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 (siehe Kapitel I 3).

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tezepelumab (Stand zum 01.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Tezepelumab (letzte Suche am 02.10.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tezepelumab (letzte Suche am 17.10.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tezepelumab (letzte Suche am 10.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Mepolizumab (letzte Suche am 02.10.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Mepolizumab (letzte Suche am 20.10.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Mepolizumab (letzte Suche am 10.10.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tezepelumab (letzte Suche am 20.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Mepolizumab (letzte Suche am 21.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools 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 [2] für die Bewertung von Tezepelumab in Kombination mit INCS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention zieht er dafür die Studie WAYPOINT und aufseiten des Komparators die Studie SYNAPSE heran (siehe Abschnitt I 3.1).

Neben der Studie SYNAPSE zu Mepolizumab wurde in Übereinstimmung mit dem pU die Studie MERIT als weitere relevante Studie identifiziert [3,4]. Der pU zieht die Studie nicht heran, nennt aber keine spezifischen Gründe für dieses Vorgehen. Er beschreibt lediglich, dass die Studie MERIT zum Zwecke der Zulassung in Japan und China entwickelt wurde und dass aus seiner Sicht die Studie SYNAPSE die bestverfügbare Evidenz für einen indirekten Vergleich

darstellt. In Übereinstimmung mit dem pU wird die Studie MERIT nicht in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen. Dies wird nachfolgend begründet.

Studie MERIT

Bei der Studie MERIT handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bilateralen Nasenpolypen, einer Eosinophilen-Zahl > 2 % im Blut und mindestens seit ≥12 Wochen anhaltenden Symptomen der chronischen Rhinosinusitis, darunter nasaler Obstruktion mit einem Score >5 auf einer visuellen Analogskala (VAS). Die medizinische Vorgesichte der Patientinnen und Patienten musste eine Therapie der Nasenpolypen mittels Operation und / oder SCS an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb der vorangegangen 2 Jahre umfassen, es sei denn es bestand eine Kontraindikation / Intoleranz gegen SCS. Eine bestehende Erhaltungstherapie mit INCS war keine Voraussetzung für den Studieneinschluss, der Beginn einer Therapie mit INCS während der Screeningphase war nicht erlaubt. 74 % der randomisierten Patientinnen und Patienten erhielten zu Baseline eine Erhaltungstherapie mit INCS. Für einen adjustierten indirekten Vergleich entsprechend der Zulassung von Tezepelumab [5] grundsätzlich relevant ist die Teilpopulation mit Nasenpolypen-Operation und / oder SCS-Behandlung in der Vergangenheit bzw. bestehender Kontraindikation / Intoleranz gegenüber beiden Maßnahmen sowie einer INCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich gegenüber der Studie SYNAPSE umfasst aufgrund der Einschlusskriterien der Studie SYNAPSE ausschließlich Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Nasenpolypen-Operation (siehe Abschnitt I 3.2). In die Studie MERIT wurden 35 % der Patientinnen und Patienten ohne Nasenpolypen-Operation in der Vergangenheit eingeschlossen. Es liegen keine Auswertungen zur Teilpopulation vor, die die Kriterien vorangegangene Nasenpolypen-Operation und INCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn erfüllen. Die Gesamtpopulation der Studie MERIT ist für den adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet. Zudem liegen keine Angaben zu Art, Dosierung und Applikationsform der Wirkstoffe für die in der Studie fortgesetzte INCS-Therapie vor. Relevant wäre die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Mometasonfuroat- bzw. Budesonid-Erhaltungstherapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4).

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

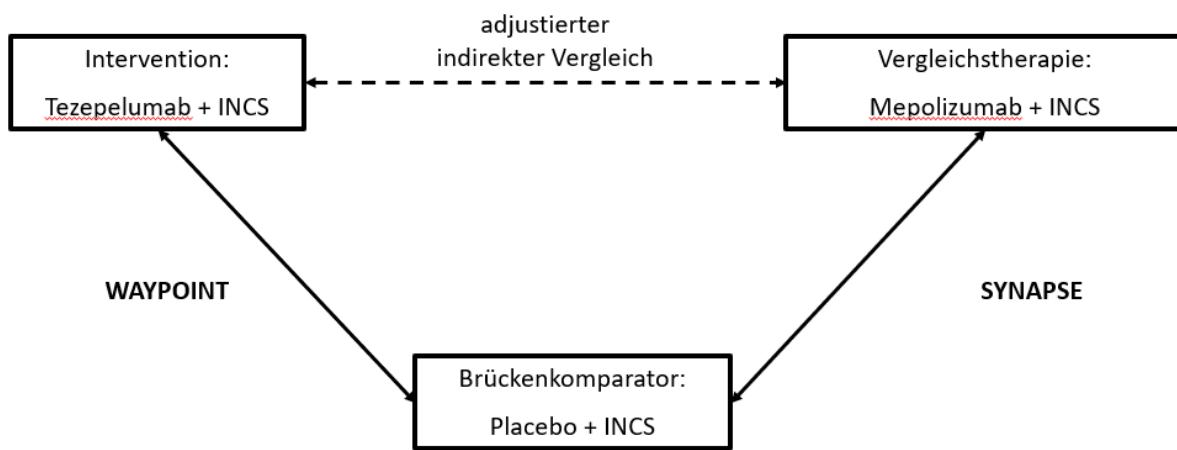
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a	Studie Dritter	Studienbericht	Register-einträge ^b	Publikation und sonstige Quellen ^c
D5242C00001 (WAYPOINT ^d)	ja	ja	nein	ja [6,7]	ja [8,9]	ja [10]
205687 (SYNAPSE ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [11,12]	ja [13-17]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; INCS: intranasale Kortikosteroide; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein. Er umfasst auf der Interventionsseite die Studie WAYPOINT. Auf der Vergleichsseite enthält der Studienpool die Studie SYNAPSE. Die Studie SYNAPSE wurde bereits für die vorangegangene Nutzenbewertung von Mepolizumab vorgelegt und bewertet [16,17].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



INCS: intranasale Kortikosteroide

Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab jeweils in Kombination mit INCS über den Brückengleichkomparatoren Placebo

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS						
WAYPOINT	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) und mit: <ul style="list-style-type: none">▪ NPS ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch)^b▪ NCS-Score $\geq 2^c$▪ akute Nasenpolypen-Symptome (> 8 Wochen)▪ SNOT-22-Gesamtscore $\geq 30^d$▪ vorherige Behandlung mit Kortikosteroiden^e und / oder Operation zur Entfernung von Nasenpolypen▪ Standardbehandlung^f für CRSwNP in stabiler Dosierung (≥ 30 Tage)	Tezepelumab + INCS (N = 204) Placebo + INCS (N = 206) davon relevante Teilpopulation ^g : Tezepelumab + INCS (n = 144) Placebo + INCS (n = 147)	Run-in: 5 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen ^h	112 Zentren in China, Dänemark, Deutschland, Japan, Kanada, Polen, Spanien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 04/2021–12/2024	primär: Veränderung NPS zu Woche 52 Veränderung des über die vergangenen 14 Tage gemittelten NCS zu Woche 52 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS						
SYNAPSE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidivierender chronischer Rhinosinusitis mit bilateralen rezidivierenden Nasenpolyphen und mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ VAS nasale Obstruktion $> 5^k$ ▪ VAS Symptom-Gesamtscore $> 7^k$ ▪ NPS ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch)^l ▪ ≥ 1 Operation^m zur Entfernung von Nasenpolyphen in den letzten 10 Jahren ▪ Vorbehandlung mit INCS in stabiler Dosierung (≥ 8 Wochen) 	Mepolizumab + INCS (N = 206) Placebo + INCS (N = 201)	Run-in: 4 Wochen ⁿ Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen ^g	86 Zentren in Argentinien, Australien, Deutschland, Kanada, Korea, Niederlande, Rumänien, Russland, Schweden, USA, Vereinigtes Königreich 05/2017–12/2019	primär: Veränderung NPS zu Woche 52 Veränderung des mittleren VAS-Scores für nasale Obstruktion in den Wochen 49–52 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Skala reicht von 0 bis 8 (ein höherer Score bedeutet einen schlechteren Status).</p> <p>c. Zu Screening (Visite 1) sowie zum Zeitpunkt der Randomisierung (Visite 3). Mit Amendment 3 des Studienprotokolls vom 28.01.2022 musste zum Zeitpunkt der Randomisierung ein mittlerer NCS ≥ 2, gebildet aus den Studientagen -13 bis 0, vorliegen. Wertebereich der Skala: 0 bis 3.</p> <p>d. Wertebereich der Skala: 0 bis 110</p> <p>e. systemische Behandlung an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder 1 intramuskuläre Depotinjektion (oder Kontraindikation / Intoleranz) < 12 bis ≥ 3 Monate vor Screening (Visite 1)</p> <p>f. darunter maßgeblich INCS</p> <p>g. relevante Teilpopulation für den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich; Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens eine Nasenpolypen-Operation vor Studienbeginn dokumentiert war. Eine Nasenpolypen-Operation wurde definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (z. B. Polypektomie, Sinus-Operation) führte.</p> <p>h. 24 Wochen Nachbeobachtung nur für die ersten 200 randomisierten Patientinnen und Patienten; die übrigen Patientinnen und Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen nach Behandlungsende nachbeobachtet.</p> <p>i. präspezifizierte primäre Analyse nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 52 abgeschlossen hatten</p> <p>j. Datum zum finalen Datenbankschluss; präspezifizierte finale Analyse nachdem alle Patientinnen und Patienten die Nachbeobachtung abgeschlossen hatten (Woche 76 für die ersten 200 Patientinnen und Patienten bzw. Woche 64 für alle weiteren Patientinnen und Patienten)</p> <p>k. Wertebereich der Skala: 0 bis 10</p> <p>l. erforderliches Kriterium für die Randomisierung; abweichend davon hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung insgesamt 18 % der Patientinnen und Patienten (17 % im Mepolizumabarm und 20 % im Placeboarm) einen Nasenpolypenscore < 5. Die Skala reicht von 0 bis 8 (ein höherer Score bedeutet einen schlechteren Status)</p> <p>m. Eine Nasenpolypen-Operation wurde definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte.</p> <p>n. Im Falle einer Erkältung während der Run-in-Phase konnte diese um 2 Wochen auf maximal 6 Wochen verlängert werden.</p> <p>CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: intranasale Kortikosteroide; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NCS: Nasal Congestion Score; NPS: Nasenpolypenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNOT-22: SinoNasal Outcome Test 22-Item; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS		
WAYPOINT	<p>Tezepelumab 210 mg, s. c., alle 4 Wochen + Fortführung der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat (oder äquivalente INCS) in stabiler Dosierung^a</p>	<p>Placebo, s. c., alle 4 Wochen</p>
<p>Erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Standardbehandlung in stabiler Dosierung für CRSwNP (≥ 30 Tage vor Screening)^b ▪ SCS^c an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder 1 intramuskuläre Depotinjektion < 12 bis ≥ 3 Monate vor Screening und / oder ≥ 1 Operation^c zur Entfernung von Nasenpolypen in der Vorgesichte 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kurzzeitige Therapie mit SCS^d ▪ Antibiotika zur Behandlung der Nasenpolypen 		
<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nasenpolypen-Operation^{e,f} im Studienverlauf ▪ Biologika (z. B. Mepolizumab, Reslizumab, Dupilumab, Benralizumab, Omalizumab) ≤ 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem welcher Zeitraum länger ist) vor Screening und nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ Beginn einer Behandlung oder Dosisänderung einer bestehenden Behandlung einer Allergen-Immuntherapie innerhalb von 30 Tagen vor Screening bis zum Studienende ▪ regelmäßige Anwendung von abschwellenden Mitteln (topisch oder systemisch) zum Zeitpunkt des Screenings und im Studienverlauf mit Ausnahme der Verwendung im Rahmen endoskopischer Eingriffe ▪ intranasale Wirkstoffe mit Ausnahme der standardisierten INCS-Erhaltungstherapie ▪ Immunsuppressiva ≤ 3 Monate vor Screening bis 3 Monate oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem welcher Zeitraum länger ist) nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ kortikosteroidfreisetzende intranasale Stents ≤ 6 Monate vor Screening bis Studienende ▪ Erhalt von Immunglobulinen oder Blutprodukten ≤ 30 Tage vor Screening bis 4 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation ▪ experimentelle Nichtbiologika ≤ 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, je nachdem welcher Zeitraum länger ist ▪ Aspirin-Desensibilisierung ≤ 6 Monate vor Studienbeginn (jegliche andere Anwendung von Aspirin war erlaubt) ▪ Lebendimpfstoffe ≤ 30 Tage bis 16 Wochen / 5 Halbwertszeiten nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ Sinusoperation (≤ 6 Monate vor Screening) / Sinusoperation mit Veränderung der Nasenseitenwand zu jeglichem Zeitpunkt in der Vergangenheit 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS		
SYNAPSE	Mepolizumab 100 mg/ml, s. c., alle 4 Wochen + Fortführung der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung ^a	Placebo, s. c., alle 4 Wochen
Erforderliche Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ INCS in stabiler Dosierung mindestens 8 Wochen lang vor Screening^b ▪ mindestens 1 Nasenpolypen-Operation^e innerhalb der letzten 10 Jahre vor Screening 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ kurzzeitige Therapie mit hoch dosierten OCS ▪ Antibiotika zur Behandlung der Nasenpolypen ▪ Nasenspülungen mit Kochsalzlösung ▪ Nasenpolypen-Operation^e ▪ bereits bestehende Asthmabehandlung ▪ Analgetika 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ experimentelle Medikamente und Therapien oder Strahlentherapie innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten (was immer länger ist) vor Screening ▪ experimentelle Entzündungshemmer (Nichtbiologika) innerhalb von 3 Monaten vor Screening ▪ Biologika oder Immunsuppressiva (außer Omalizumab) innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Screening ▪ Omalizumab innerhalb von 130 Tagen vor Screening ▪ SCS (einschließlich OCS) innerhalb von 4 Wochen vor Screening oder bei Studieneinschluss geplante Gabe während der doppelblinden Behandlungsphase ▪ Kortikosteroidinjektion in die Nasenpolypen innerhalb von 6 Monaten vor Screening ▪ Methotrexat, Troleandomycin, Ciclosporin, Azathioprin innerhalb von 4 Wochen vor Screening ▪ orale Goldverbindungen innerhalb von 3 Monaten vor Screening ▪ Chemotherapie (außer für Asthmaerkrankungen) innerhalb von 12 Monaten vor Screening ▪ Teilnahme an vorherigen Studien mit Mepolizumab, Reslizumab, Dupilumab, Benralizumab ▪ intranasale nicht chirurgische Interventionen (z. B. Ballondilatation / Sinuplastie oder Insertion von jeglichen nasalen Stents) innerhalb von 6 Monaten vor Screening ▪ Beginn einer Behandlung oder Dosisänderung einer bestehenden Behandlung von Leukotrien-Antagonisten innerhalb von 30 Tagen vor Screening bis zum Studienende ▪ Beginn einer Behandlung oder Dosisänderung einer bestehenden Behandlung einer Allergen-Immuntherapie innerhalb von 3 Monaten vor Screening bis zum Studienende 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. Alle Patientinnen und Patienten erhielten während der gesamten Studie (Run-in-, Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase) eine Erhaltungstherapie bestehend aus täglicher Gabe von intranasalem Mometasonfuroat; 2-mal täglich 2 Stöße à 50 µg in jede Nasenöffnung entspricht 400 µg Tagesdosis; falls Patientinnen und Patienten diese Tagesdosis nicht vertrugen, war eine geringere Tagesdosis erlaubt. In der Studie WAYPOINT konnten anstelle von Mometasonfuroat äquivalente INCS verabreicht werden, die äquivalente Dosis war dabei definiert als die im jeweiligen Land höchste zulässige INCS-Dosis für CRSwNP; für diese alternativen INCS war bei Bedarf ebenfalls eine Reduzierung der Tagesdosis erlaubt. b. danach: ≥ 4-wöchige Run-in-Phase mit standardisierter INCS-Erhaltungstherapie c. außer es lag eine Kontraindikation oder Intoleranz vor d. Behandlung mit SCS an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder 1 intramuskuläre Depotinjektion im Rahmen einer Notfalltherapie bei Verschlechterung der Nasenpolypen-Symptome, Asthmaanfällen oder einer anderen Indikation. Sofern der Abstand zwischen 2 Behandlungsepisoden < 7 Tage betrug, so wurde diese als kontinuierliche Therapie gewertet. e. Eine Nasenpolypen-Operation wurde definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte. f. Grundsätzlich waren Nasenpolypen-Operationen in der Studie WAYPOINT zwar erlaubt, diese führte allerdings zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation. Nach der Randomisierung sollte keine Nasenpolypen-Operation innerhalb der ersten 3 Monate geplant werden, es sei denn dies war gemäß Einschätzung der Prüfärztin / des Prüfarztes erforderlich.		

CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; OCS: orale Kortikosteroide; INCS: intranasale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SCS: systemische Kortikosteroide

Studiendesign

WAYPOINT (Studie mit Tezepelumab in Kombination mit INCS)

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 (Wertebereich der Skala: 0 bis 110) 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. Diese bestand bei den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern vor allem aus INCS wie Mometason, Budesonid oder Fluticason.

Vor Randomisierung erfolgte eine 5-wöchige Run-in-Phase, in der die Patientinnen und Patienten mit einer standardisierten INCS-Erhaltungstherapie behandelt und in die tägliche Dokumentation der Schwere ihrer Symptome (nasale Blockade, nasale Kongestion, nasaler Ausfluss, Verminderung oder Verlust des Riechvermögens, Schleim im Rachenraum, Kopfschmerz, Gesichtsdruck und Gesichtsschmerz) in einem elektronischen Symptomtagebuch eingeführt wurden. Die standardisierte INCS-Erhaltungstherapie bestand aus 400 µg intranasalem Mometasonfuroat täglich (2 Stöße à 50 µg je Nasenöffnung 2-mal täglich) oder äquivalenten INCS, wobei die äquivalente Dosis definiert war als die im jeweiligen Land höchste zulässige INCS-Dosis für CRSwNP. In Ausnahmefällen war eine Dosisreduktion abhängig von der Verträglichkeit nach prüfärztlicher Entscheidung möglich.

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 (Tag -13 bis Tag 0) 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.

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. Weitere Maßnahmen (wie z. B. Nasenspülungen) werden im Studienprotokoll nicht explizit ausgeschlossen. Nach der Randomisierung sollte keine Nasenpolypen-Operation innerhalb der ersten 3 Monate der Studie geplant werden, es sei denn dies war gemäß prüfärztlicher Einschätzung erforderlich. Eine Nasenpolypen-Operation führte in der Studie WAYPOINT zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament.

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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (China vs. Japan vs. Rest der Welt), vorangegangene Nasenpolypen-Operation sowie komorbidem Asthma / Aspirin-induzierter Atemwegserkrankung (AERD) / durch ein nicht steroidales Antirheumatikum-induzierter Atemwegserkrankung.

Die Behandlung mit Tezepelumab erfolgte entsprechend der Fachinformation [5]. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase war für die ersten 200 randomisierten Patientinnen und Patienten eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase geplant. Alle weiteren Patientinnen und Patienten wurden für 12 Wochen nachbeobachtet.

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.

Herangezogene Teilpopulation für den adjustierten indirekten Vergleich

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. Die Teilpopulation umfasst 144 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 147 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der pU begründet die Betrachtung dieser Teilpopulation damit, dass in die Studie SYNAPSE ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Nasenpolypen-Operation in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen wurden und mit diesem Vorgehen eine bestmögliche Vergleichbarkeit zwischen den Populationen der beiden Studien WAYPOINT und SYNAPSE gewährleistet ist. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Nachfolgend wird ausschließlich die Teilpopulation der Studie WAYPOINT mit vorangegangener Nasenpolypen-Operation betrachtet.

SYNAPSE (Studie mit Mepolizumab in Kombination mit INCS)

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. Die Studie wurde bereits in der Dossierbewertung A21-150 ausführlich beschrieben [17]. 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 (nasale Obstruktion, nasaler Abfluss, Verlust des Geruchssinns, Schleim im Rachenraum, Schmerz im Gesichtsbereich, Symptom-Gesamtscore) in einem elektronischen Symptomtagebuch eingeführt wurden (siehe Angaben im Studienprotokoll [18]). In dieser Phase wurden die Patientinnen und Patienten außerdem auf die Erhaltungstherapie mit 400 µg intranasalem Mometasonfuroat täglich (2 Stöße à 50 µg je Nasenöffnung 2-mal täglich) umgestellt, falls zuvor mit anderen INCS behandelt oder bis zu dem Zeitpunkt noch nicht die Maximaldosierung von Mometasonfuroat eingesetzt wurde. Eine Dosisreduktion von Mometasonfuroat auf eine 1-mal tägliche Gabe (insgesamt 200 µg) war abhängig von der Verträglichkeit möglich.

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 . Abweichend davon hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung insgesamt 18 % der Patientinnen und Patienten (17 % im Mepolizumabarm und 20 % im Placeboarm) einen Nasenpolypenscore < 5 . Diese Abweichung hat keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung, da die Studienpopulation insgesamt für das vorliegende Anwendungsgebiet als hinreichend schwer erkrankt eingeschätzt wird (siehe unten).

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. Die Randomisierung erfolgte für jedes Land separat. Die Behandlung mit Mepolizumab erfolgte entsprechend der Fachinformation [19]. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase war für die ersten bis zu 200 randomisierten Patientinnen und Patienten eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase geplant.

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.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Vergleich	Geplante Nachbeobachtung
Studie	
Endpunkt	
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS	
WAYPOINT	
Mortalität	
Gesamtmortalität ^a	bis Studienende ^b , Studienabbruch oder bei Therapieabbruch bis mindestens 4 Wochen ± 5 Tage ^{c, d} nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Morbidität	
Symptomatik (NPSD ^e , SNOT-22)	bis Studienende ^b , Studienabbruch oder bei Therapieabbruch bis mindestens 4 Wochen ± 5 Tage ^c nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)	bis Woche 52, Studienabbruch oder bei Therapieabbruch bis mindestens 4 Wochen ± 5 Tage ^c nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36v2	bis Woche 52, Studienabbruch oder bei Therapieabbruch bis mindestens 4 Wochen ± 5 Tage ^c nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis Studienende ^b , Studienabbruch oder bei Therapieabbruch bis mindestens 4 Wochen ± 5 Tage ^{c, d} nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS	
SYNAPSE	
Mortalität	
Gesamtmortalität ^a	bis Studienende ^f oder bei Studienabbruch bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Morbidität	
Symptomatik (VAS ^g , SNOT-22), Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)	bis Studienende ^f oder bei Studienabbruch bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36v2	bis Studienende ^f oder bei Studienabbruch bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis Studienende ^f oder bei Studienabbruch bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Vergleich	Geplante Nachbeobachtung
Studie	
Endpunkt	
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.	
b. Insgesamt 163 Patientinnen und Patienten (73 aus dem Placeboarm und 90 aus dem Tezepelumabarm) nahmen nach Ende der doppelblinden Behandlungsphase an einer 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase teil und wurden bis Woche 76 nachbeobachtet. Alle weiteren Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen einer 12-wöchigen Nachbeobachtungsphase bis Woche 64 nachbeobachtet.	
c. Bei einem dauerhaften Abbruch der Studienmedikation aufgrund einer Nasenpolypen-Operation sollte die Visite zum Behandlungsabbruch vor der Operation und möglichst nah am geplanten Termin stattfinden. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation abbrachen, wurden dazu ermutigt über die 4 Wochen Nachbeobachtung hinaus an den geplanten Studienvisiten bis Woche 52 teilzunehmen (Option 1). Alternativ konnten die Patientinnen und Patienten nach Therapieabbruch bis Woche 52 in monatlichen Abständen telefonisch kontaktiert werden und weiterhin das elektronische Tagebuch zu Erhebung von PROs ausfüllen (Option 2). Wenn die Patienten weder das eine noch das andere wollten, wurden sie zu Woche 52 telefonisch durch die Prüfärztin/ den Prüfarzt kontaktiert (Option 3). Entschieden sich die Patientinnen und Patienten für keine der 3 Optionen, führte dies gemäß Studienprotokoll zum Studienabbruch.	
d. Der pU legt zu UEs in Modul 4 A ausschließlich Auswertungen für den Zeitraum bis 33 Tage nach Therapieabbruch vor.	
e. folgende Symptome wurden mittels NPSD erhoben: nasale Kongestion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Gesichtsschmerz	
f. Woche 52; insgesamt 134 Patientinnen und Patienten (65 aus dem Placeboarm und 69 aus dem Mepolizumabarm) nahmen an einer 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase ohne Studienmedikation teil. Diese Patientinnen und Patienten wurden bis Woche 76 beobachtet.	
g. folgende Symptome wurden mittels einer VAS erhoben: nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Gesichtsschmerz, Verlust des Riechvermögens	
INCS: intranasale Kortikosteroide; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment	

In der Studie WAYPOINT wurden die Endpunkte bis Studienende (Gesamtmortalität, Endpunkte zur Symptomatik, Nebenwirkungen) bzw. bis Woche 52 (Aktivitätsbeeinträchtigung, Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität), oder für alle Endpunkte bis Studienabbruch oder bei Therapieabbruch bis mindestens 4 Wochen ± 5 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung mit Studienmedikation abbrachen, wurden gemäß Studienunterlagen dazu ermutigt über die 4 Wochen Nachbeobachtung hinaus an den geplanten Studienvisiten bis Woche 52 teilzunehmen (Option 1). Alternativ konnten sie nach Therapieabbruch bis Woche 52 in monatlichen Abständen telefonisch kontaktiert werden und weiterhin das elektronische Tagebuch zur Erhebung von Patient Reported Outcomes ausfüllen (Option 2). Wenn die Patienten keine der beiden genannten Optionen

wünschten, wurden sie zu Woche 52 telefonisch durch die Prüfärztin / den Prüfarzt kontaktiert, damit u. a. Informationen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) bzw. schwerwiegenden UE (SUEs), Begleitmedikation und Asthma-Exazerbationen erhoben werden konnten (Option 3). Sofern keine Follow-up-Kontaktierungen von den Patientinnen und Patienten gewünscht wurden, führte dies gemäß Studienprotokoll zum Studienabbruch. In der Gesamtpopulation nahmen insgesamt 46 Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Behandlung eine der genannten Optionen wahr (Option 1: 2 vs. 20 Patientinnen und Patienten; Option 2: 1 vs. 2 Patientinnen und Patienten Option 3: 2 vs. 19 Patientinnen und Patienten [20]). Auf Basis der Angaben im Studienprotokoll ist davon auszugehen, dass für die Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch, die keine der 3 Optionen wählten (3 vs. 22 Patientinnen und Patienten), ein Studienabbruch erfolgte. Angaben für die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Teilpopulation der Studie WAYPOINT liegen nicht vor. Der pU legt zu UEs (einschließlich Todesfällen) in Modul 4 A ausschließlich Auswertungen für den Zeitraum bis maximal 33 Tage nach Therapieabbruch vor. Dies führt potenziell zu unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei den UE-Endpunkten. Zur Beobachtungsdauer liegen für die herangezogene Teilpopulation keine Angaben vor. In der vorliegenden Situation werden daher näherungsweise die Behandlungsdauern in der Teilpopulation betrachtet. Diese beträgt im Mittel 364 Tage im Tezepelumabarm und 310 Tage im Placeboarm. Dies macht einen Unterschied zwischen den mittleren Behandlungsdauern von etwa 15 % aus. In der vorliegenden Situation ist eine Betrachtung der vorgelegten relativen Risiken der UE-Endpunkte möglich. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden. In der Studie SYNPASE wurden alle Endpunkte bis zum Studienende bzw. Studienabbruch erhoben. Dies galt auch bei Therapieabbrüchen oder bei Einsatz einer kurzzeitigen Therapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS) / SCS und Operationen zur Behandlung von Nasenpolypen. Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Studie SYNPASE liegen nicht vor.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS		Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS	
	WAYPOINT		SYNAPSE	
	Tezepelumab + INCS	Placebo + INCS	Mepolizumab + INCS	Placebo + INCS
	N ^a = 144	N ^a = 147	N ^a = 206	N ^a = 201
Alter [Jahre], MW (SD)	50 (14)	49 (13)	49 (14)	49 (12)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	31 / 69	33 / 67	38 / 62
Abstammung, n (%)				
weiß	110 (76)	109 (74)	192 (93)	187 (93)
asiatisch	30 (21)	33 (22)	9 (4)	9 (4)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (< 1)	3 (2)	4 (2)	5 (2)
andere ^b	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)	0 (0)
Krankheitsdauer: Dauer der CRSwNP [Jahre], MW (SD)	14,8 (10,5)	14,6 (10,4)	11,4 (8,5)	11,5 (8,3)
Nasenpolypen-Operationen, n (%)				
innerhalb der letzten 2 Jahre	k. A.	k. A.	56 (27)	63 (31)
< 3 Jahre	32 (22)	33 (22)	k. A.	k. A.
Anzahl der vorherigen NP-Operationen ^c , n (%)				
1	73 (51)	77 (52)	108 (52)	81 (40)
2	37 (26)	27 (18)	47 (23)	47 (23)
3	20 (14)	21 (14)	27 (13)	35 (17)
4	7 (5)	17 (12)	13 (6)	12 (6)
5	3 (2)	3 (2)	4 (2)	15 (7)
> 5	4 (3)	2 (1)	7 (3)	11 (5)
Zeit seit der letzten Nasenpolypen-Operation [Jahre], MW (SD)	7,7 (6,5)	7,7 (6,2)	k. A.	k. A.
OCS-Therapien innerhalb der letzten 12 Monate, n (%)				
0	71 (49) ^d	82 (56) ^d	100 (49)	110 (55)
1	47 (33) ^d	42 (29) ^d	64 (31)	47 (23)
≥ 2	12 (8) ^d	16 (11) ^d	42 (20) ^e	44 (22) ^e
Nasenpolypenscore (NPS) ^f , MW (SD)	6,0 (1,2)	6,1 (1,2)	5,4 (1,2)	5,6 (1,4)
Total Symptom Score (NPSD) ^g , MW (SD)	16,1 (4,5)	16,9 (4,7)	nicht erhoben	
VAS Symptom-Gesamtscore ^h , MW (SD)		nicht erhoben	9,0 (0,8)	9,1 (0,7)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS		Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS	
	WAYPOINT		SYNAPSE	
	Tezepelumab + INCS	Placebo + INCS	Mepolizumab + INCS	Placebo + INCS
	N ^a = 144	N ^a = 147	N ^a = 206	N ^a = 201
NCS (NPSD) ^g , MW (SD)	2,6 (0,5)	2,6 (0,6)	nicht erhoben	
nasale Obstruktion (VAS) ^h , MW (SD)		nicht erhoben	8,9 (0,8)	9,0 (0,8)
Verminderung oder Verlust des Riechvermögens (NPSD) ^g , MW (SD)	2,9 (0,4)	2,9 (0,3)	nicht erhoben	
Verlust des Geruchssinns (VAS) ^h , MW (SD)		nicht erhoben	9,6 (0,8)	9,7 (0,6)
nasaler Ausfluss (NPSD) ^g , MW (SD)	2,0 (0,7)	2,1 (0,8)	nicht erhoben	
nasaler Abfluss (VAS) ^h , MW (SD)		nicht erhoben	8,8 (1,1)	8,8 (1,3)
Schleim im Rachenraum (NPSD) ^g , MW (SD)	1,9 (0,8)	2,0 (0,8)	nicht erhoben	
Schleim im Rachenraum (VAS) ^h , MW (SD)		nicht erhoben	8,5 (1,6)	8,6 (1,6)
Gesichtsdruck/-schmerz (NPSD) ^{g, i} , MW (SD)	1,6 (0,9)	1,7 (0,9)	nicht erhoben	
Schmerz im Gesichtsbereich (VAS) ^{h, j} , MW (SD)		nicht erhoben	7,8 (2,5)	7,8 (2,7)
SNOT-22 Gesamtscore ^h , MW (SD)	66,5 (18,0) ^k	70,3 (18,6) ^k	63,7 (17,6)	64,4 (19,0)
AERD	25 (17)	31 (21)	45 (22 ^l)	63 (31 ^l)
Asthma	88 (61)	92 (63)	140 (68 ^l)	149 (74 ^l)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^m	k. A. ^m	23 (11) ⁿ	34 (17) ⁿ
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^o	k. A. ^o	17 (8) ^p	17 (8) ^p
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Studie SYNAPSE: Ureinwohner Amerika / Alaska</p> <p>c. In der Studie WAYPOINT wurden jegliche vorherige NP-Operationen in der Vorgeschichte betrachtet. In der Studie SYNAPSE umfasst der betrachtete Zeitraum die vergangenen 10 Jahre vor Studieneinschluss.</p> <p>d. Es liegen lediglich für 130 von 144 (90,3 %) vs. 140 von 147 (95,3 %) Patientinnen und Patienten der betrachteten Teilpopulation Angaben vor.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Höhere Werte bedeuten eine schwerere Erkrankung. Der NPS kann für jedes Nasenloch einen Wert zwischen 0 und 4 annehmen, wobei sich der NPS aus der Summe der Scores beider Nasenlöcher zusammensetzt (gesamter Wertebereich 0 bis 8).</p> <p>g. Höhere Werte bedeuten eine schwerere Erkrankung. In der Studie WAYPOINT erfolgte die Erhebung aller NPSD-Einzelitems auf einer Skala von 0 bis 3. Der Total Symptom Score des NPSD setzt sich zusammen aus den 8 Scores der folgenden Einzelitems: nasale Blockade, nasale Kongestion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Kopfschmerz, Gesichtsdruck, Gesichtsschmerz sowie Verminderung des Riechvermögens; Wertebereich 0 bis 24.</p> <p>h. Höhere Werte bedeuten eine schwerere Erkrankung.</p>				

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS		Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS	
	WAYPOINT		SYNAPSE	
	Tezepelumab + INCS	Placebo + INCS	Mepolizumab + INCS	Placebo + INCS
	N ^a = 144	N ^a = 147	N ^a = 206	N ^a = 201
i. Auf Basis der Daten in den Studienunterlagen zur Gesamtpopulation ist davon auszugehen, dass nach dem vom pU beschriebenen Vorgehen ausschließlich Angaben zu Gesichtsdruck in die Auswertung eingegangen sind.				
j. Der in Modul 4 A zum Wirkstoff Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet [21], in der Dossierbewertung A21-150 [17] sowie im Addendum A22-42 [16] als „VAS Schmerz/ Druckgefühl im Gesichtsbereich“ benannte Endpunkt wurde mittels einer VAS „Gesichtsschmerz“ erhoben; damit wurde im Studienverlauf ausschließlich der Schmerz im Gesichtsbereich abgefragt.				
k. diskrepante Angaben in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Modul 4 A Anhang 4-G; dargestellt sind Angaben aus Anhang 4-G				
l. eigene Berechnung (siehe Dossierbewertung A21-150[17])				
m. Für die betrachtete Teilpopulation liegen für den Datenschnitt vom 23.09.2024 keine Daten vor. Im Tezepelumabarm vs. Placeboarm der Gesamtpopulation haben 8 (4 %) vs. 63 (31 %) Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen (eigene Berechnung der Prozentangaben bezogen auf 204 vs. 206 der randomisierten Patientinnen und Patienten). Häufige Gründe für den Therapieabbruch waren: Entscheidung der Patientin oder des Patienten 4 (2 %) vs. 43 (21 %), andere Gründe: 2 (1 %) vs. 14 (7 %). Diskrepante Angaben zu den Gründen für den Therapieabbruch sind in [10] dokumentiert. Darüber hinaus haben 1 (< 1 %) vs. 1 (< 1 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 195 (96 %) vs. 142 (69 %) der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.				
n. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Mepolizumabarm vs. Placeboarm waren: Entscheidung der Patientin oder des Patienten (6 % vs. 7 %), mangelnde Wirksamkeit (2 % vs. 5 %), UEs (2 % vs. 2 %). Absolute Häufigkeiten liegen nicht vor.				
o. Für die betrachtete Teilpopulation liegen für den Datenschnitt vom 23.09.2024 keine Daten vor. Im Tezepelumabarm vs. Placeboarm der Gesamtpopulation haben 10 (5 %) vs. 31 (15 %) die Studie abgebrochen (eigene Berechnung der Prozentangaben bezogen auf 204 vs. 206 der randomisierten Patientinnen und Patienten). Häufigster Grund für den Studienabbruch war: Widerruf der Einverständniserklärung der Patientin oder des Patienten 8 (4 %) vs. 23 (11 %).				
p. Gründe für den Studienabbruch im Mepolizumabarm vs. Placeboarm waren: Entscheidung der Patientin oder des Patienten (8 % vs. 8 %), Lost to Follow-up (0 % vs. 1 %). Absolute Häufigkeiten liegen nicht vor.				
AERD: Aspirin-induzierte Atemwegserkrankung; CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: intranasale Kortikosteroide; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NCS: Nasal Congestion Score; NP: Nasenpolypen; NPS: Nasenpolypenscore; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; OCS: orale Kortikosteroide; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SNOT-22: SinoNasal Outcome Test 22-Item; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich				

Die Patientencharakteristika der herangezogenen Teilpopulation der Studie WAYPOINT und der Studienpopulation der Studie SYNAPSE sind zwischen den Armen der beiden Studien weitgehend ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren in beiden Studien durchschnittlich knapp 50 Jahre alt, mehrheitlich männlich und weiß. Die mittlere Krankheitsdauer vor Studienbeginn betrug zwischen gut 11 und knapp 15 Jahren. Der Anteil

an Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung war in der Studie WAYPOINT mit 22 % höher als in der Studie SYNAPSE (4 %). Alle Patientinnen und Patienten der herangezogenen Teilpopulation der Studie WAYPOINT sowie der Studie SYNAPSE hatten in den vorausgegangenen Jahren vor Studienbeginn mindestens 1 Nasenpolypen-Operation erhalten und bei mehr als 40 % war in den 12 Monaten vor Studienbeginn eine SCS-Therapie erforderlich. Die Patientinnen und Patienten litten unter einer CRSwNP mit einem mittleren NPS von etwa 6 zu Studienbeginn und anhaltenden und grundsätzlich ausgeprägten Symptomatik trotz Standardtherapie (Studie WAYPOINT), die maßgeblich aus INCS-Therapie bestand, bzw. bestehender INCS-Therapie (Studie SYNAPSE).

Gut 60 bis 70 % der Patientinnen und Patienten litten zudem unter komorbidem Asthma. Für etwa 20 % der Patientenpopulation lag eine AERD vor.

Für die Studie SYNAPSE zeigen sich geringe Unterschiede hinsichtlich des Anteils an Therapieabbrüchen zwischen den Behandlungsarmen. Für die Studie WAYPOINT liegen für die betrachtete Teilpopulation keine Angaben zu Therapieabbrüchen vor. In der Gesamtpopulation lag der Anteil an Therapieabbrüchen im Tezepelumabarm bei 4 % und im Placeboarm bei 31 %. Als häufigster Grund für den Therapieabbruch wurde „Entscheidung der Patientin oder des Patienten“ mit 2 % vs. 21 % angegeben. Dabei ist anzumerken, dass gemäß Studienunterlagen im Falle eines Therapieabbruchs aufgrund einer Nasenpolypen-Operation „Entscheidung der Patientin oder des Patienten“ als Grund erfasst wurde. Angaben zu Studienabbrüchen liegen für die betrachtete Teilpopulation der Studie WAYPOINT ebenfalls nicht vor. Im Placeboarm der Gesamtpopulation der Studie WAYPOINT liegt der Anteil der Studienabbrüche bei 15 % und ist damit höher als im Tezepelumabarm (5 %) und in beiden Behandlungsarmen der Studie SYNAPSE (8 %). Dies ist möglicherweise ebenfalls zurückzuführen auf das weitere Vorgehen in der Studie WAYPOINT im Falle von Nasenpolypen-Operationen, die im Placeboarm wesentlich häufiger stattfanden (siehe ausführliche Beschreibung in Abschnitt I 3.2).

Einschätzung zum Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

Gemäß Zulassung sind sowohl Tezepelumab als auch Mepolizumab für Patientinnen und Patienten indiziert, die eine schwere CRSwNP aufweisen [5,19]. Eine Definition der Schweregrade der Erkrankung ist verschiedenen Leitlinien nicht oder nicht einheitlich zu entnehmen [22-24]. Gemäß Aktualisierung des Kapitels „Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika)“ der S2k-Leitlinie sollte in allen Fällen die individuelle Krankheitslast der Patientin bzw. des Patienten berücksichtigt werden [22]. Der Dokumentationsbogen für die Prüfung der Voraussetzungen für die In-Label-Anwendung von Biologika bei CRSwNP umfasst das Vorliegen einer „schweren CRSwNP“, allerdings ist nicht beschrieben, auf Basis welcher Kriterien der Schweregrad zu

ermitteln ist. Modifizierte bzw. in Anlehnung an die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien optional anzuwendende Indikationskriterien umfassen: intranasale Steroide über 8 Wochen in der empfohlenen Dosierung, NPS ≥ 2 je Seite und in der Summe ≥ 5, Rezidiv-Polyposis nach Eingriff (Nasennebenhöhlen-Operation) in den letzten 10 Jahren, Behandlung mit SCS in den letzten 2 Jahren (oder Kontraindikation), fortbestehende Symptome (≥ 2, seit ≥ 3 Monaten): Nasenatmungsbehinderung, anteriore Rhinorrhoe / post nasal drip, Gesichtsdruck / -schmerz, Riechminderung, Gesamt-Beschwerden „Nasale Symptome“ (VAS) > 5 (maximal 10), SNOT-22 Score ≥ 20, bei Omalizumab: Gesamt-IgE 30-1500 IU/ml und dosierbar (nach Gewicht). Das letztgenannte Kriterium ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zusätzlich können Komorbiditäten (z. B. Zeichen der Typ-2-Inflammation), weiterführende Informationen zu Vorbehandlungen (z. B. Auftreten einer Rezidiv-Polyposis weniger als 2 Jahre nach einer Nasenpolypen-Operation) und Eosinophilie zur unterstützenden Dokumentation, dass eine Therapie mit einem Biologikum indiziert ist, herangezogen werden. Auf Basis der Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den Studien WAYPOINT und SYNPASE ist grundsätzlich von einem hohen Schweregrad der Erkrankung auszugehen, auch wenn in der Studie WAYPOINT nicht alle optionalen Indikationskriterien des in der S2k-Leitlinie empfohlenen Dokumentationsbogens erfüllt sind. Insgesamt wird allerdings davon ausgegangen, dass die herangezogenen Patientenpopulationen sowohl der Studie WAYPOINT als auch der Studie SYNPASE geeignet sind, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Dies wird nachfolgend für die herangezogene Teilpopulation der Studie WAYPOINT begründet. Die Eignung der Studienpopulation der Studie SYNPASE für die vorliegende Fragestellung wurde in der Dossierbewertung A21-150 bereits ausführlich beschrieben [17]. Sie besteht nach Aktualisierung der S2k-Leitlinie auch unter Berücksichtigung der benannten optionalen Indikationskriterien für eine Therapie mit einem Biologikum [22] weiterhin.

Die Patientinnen und Patienten der Studie WAYPOINT litten zum Zeitpunkt des Screenings seit ≥ 8 Wochen unter anhaltenden CRSwNP-Symptomen. Alle Patientinnen und Patienten in der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation hatten vor Studienbeginn mindestens 1 Nasenpolypen-Operation erhalten, davon etwa 20 % innerhalb der vergangenen 3 Jahre. Für die Hälfte der Studienpopulation wurde mehr als 1 Nasenpolypen-Operation in der Vergangenheit berichtet. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn eine Therapie mit SCS (siehe Tabelle 9). Im Studienverlauf war für mindestens 16,3 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm eine Therapieeskalation in Form einer kurzzeitigen SCS-Behandlung erforderlich. Während der 52-wöchigen Behandlungsdauer erhielten außerdem insgesamt 20 von 147 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (13,6 %) eine Nasenpolypen-Operation (siehe auch Tabelle 18). Das European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) 2023 benennt sowohl SCS als auch eine Nasenpolypen-Operation als Behandlungsmöglichkeiten bei Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, wobei die

erste Nasenpolypen-Operation erst durchgeführt werden sollte, wenn mit 1 bis 2 Therapieversuchen mit oralen Kortikosteroiden innerhalb der vergangenen 2 Jahre sowie einer Behandlung mit INCS keine Besserung der Symptome erreicht wird [23]. In der Studie WAYPOINT erhielten die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn seit mindestens 30 Tagen eine stabile Standardbehandlung (maßgeblich bestehend aus INCS), und hatten mindestens 1 Nasenpolypen-Operation und ggf. SCS-Therapie in der Vorgeschichte. Spätestens ab der Run-in-Phase erhielten alle Patientinnen und Patienten dann Mometasonfuroat in der maximal zugelassenen Tagesdosis oder ein entsprechendes Äquivalent (siehe Tabelle 7), wobei zum Zeitpunkt der Randomisierung weiterhin Symptome eines definierten Schweregrads vorliegen mussten (siehe Tabelle 6). Die patientenberichtete Symptomatik wurde zu Baseline (definiert als Mittelwert über die letzten 14 Tage vor dem Tag der Randomisierung), mittels Einschätzung auf je einer 4-Punkt- Numerischen Rating-Skala (NRS) (0 – keine bis 3 – schwere Symptome) für verschiedene CRSwNP-typische Symptome (nasale Kongestion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Kopfschmerz, Gesichtsdruck und Gesichtsschmerz) durch die Patientinnen und Patienten in einem elektronischen Symptomtagebuch (Nasal Polyposis Symptom Diary, NPSD) erfasst. Dabei wurden die Beschwerden zu Baseline mit Ausnahme der Angaben für Gesichtsdruck / -schmerz im Mittel als mindestens moderat eingeschätzt. Insbesondere die Verminderung / der Verlust des Riechvermögens, eines der zentralen Symptome im Anwendungsgebiet [24,25], wurde im Mittel mit einem Score von 2,9 auf der Skala von 0 bis 3 eingeschätzt (siehe Tabelle 9). Zudem berichteten die Patientinnen und Patienten die Schwere der sinonasalen Erkrankung mittels SNOT-22-Fragebogen. Dabei lag der Gesamtscore zu Baseline bei einem Wert von 66 bis 70 von 110 möglichen Punkten und war damit gegenüber dem Baselinewert der Studie SYNAPSE leicht erhöht. Die empfohlenen Schwellenwerte des SNOT-22 für den Einsatz von Biologika schwanken zwischen 20 (S2k-Leitlinie) und 40 (EPOS2020) [22,26]. Ein weiterer Aspekt, der eine schwere Erkrankung auszeichnet, sind Komorbiditäten mit weiteren Typ-2-inflammatorischen Erkrankungen. In der Studie WAYPOINT hatten etwa 60 % der Patientinnen und Patienten Asthma und ca. 20 % eine AERD als komorbide Erkrankung.

Damit lag für die Studie WAYPOINT, wie schon für die Studie SYNAPSE, in der Gesamtschau eine ausgeprägte Symptomatik vor.

Unter Berücksichtigung der Vortherapien und der Schwere der bestehenden Symptomatik werden die Studienpopulationen der Studien WAYPOINT und SYNAPSE für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung grundsätzlich als geeignet angesehen.

Limitationen der Studien WAYPOINT und SYNPASE

Die Studie WAYPOINT und die Studie SYNPASE werden wie oben beschrieben zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, die im Folgenden beschrieben werden.

Notwendigkeit einer Nasenpolypen-Operation zu Studienbeginn unklar

Als Einschlusskriterium für beide Studien war neben dem Vorliegen anhaltender CRSwNP-Symptome (Studie WAYPOINT: ≥ 8 Wochen vor Screening; Studie SYNPASE: ≥ 12 Wochen vor Screening) ein Schweregrad der Erkrankung erforderlich, der grundsätzlich Nasenpolypen-Operationen notwendig erscheinen lässt (in den Studienprotokollen beschrieben als „severity consistent with need for surgery“). Dies wurde in beiden Studienprotokollen über das Kriterium NPS ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch) operationalisiert und in der Studie SYNPASE zusätzlich über den VAS-Score der Gesamtsymptome > 7 zu Baseline. Allerdings durften in der Studie SYNPASE die Patientinnen und Patienten für einen Studieneinschluss nicht auf einer Warteliste für eine Nasenpolypen-Operation stehen und geplante Operationen mussten abgesagt werden. Auch in der Studie WAYPOINT durfte zum Zeitpunkt des Screenings kein chirurgischer Eingriff aufgrund von Nasenpolypen während der Durchführung der Studie geplant sein.

Die Durchführung einer Nasenpolypen-Operation war in beiden Studien im Studienverlauf grundsätzlich erlaubt, wenn auch mit unterschiedlichen Konsequenzen für die weitere Behandlung mit dem Studienmedikament (siehe Abschnitt I 3.3). In beiden Studien war eine Nasenpolypen-Operation definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle führte (siehe Tabelle 6). Im Studienverlauf wurde für insgesamt 20 der Patientinnen und Patienten der herangezogenen Teilpopulation der Studie WAYPOINT und 64 Patientinnen und Patienten der Studie SYNPASE eine Nasenpolypen-Operation berichtet. Davon betrafen den Placeboarm 20 (14 %) Patientinnen und Patienten in der Studie WAYPOINT und 46 (23 %) Patientinnen und Patienten in der Studie SYNPASE (siehe auch ergänzende Darstellung in I Anhang B.1 Tabelle 18). Im Tezepelumabarm der Studie WAYPOINT war zudem bei einer Patientin / einem Patienten während des Behandlungszeitraums die Entscheidung für eine Nasenpolypen-Operation getroffen, aber nicht durchgeführt. Dieser Anteil an Patientinnen und Patienten deutet in beiden Studien nicht auf einen akut notwendigen operativen Eingriff zum Zeitpunkt des Einschlusses hin.

Für die Studie SYNPASE ist jedoch unbekannt, wie viele Patientinnen und Patienten sich zu Studienbeginn von einer Warteliste für eine Nasenpolypen-Operation nehmen ließen und wie viele geplante Operationen abgesagt wurden, sodass dennoch eine Unsicherheit bleibt, ob durch den Einschluss in die Studien (notwendige) Operationen bei einigen Patientinnen und

Patienten ggf. erst verzögert durchgeführt wurden. Gleches gilt grundsätzlich auch für die Studie WAYPOINT.

Für die Studie WAYPOINT ist zudem unklar, ob zu Studienbeginn notwendige Nasenpolypen-Operationen den Patientinnen und Patienten der herangezogenen Teilpopulation verzögert wurden, da eine Operation einen Therapieabbruch zur Folge hatte- und dies zu einem Studienabbruch führen konnte, wenn die Patientinnen und Patienten keine Option zur Nachbeobachtung auswählen wollten. In der Studie WAYPOINT sollte grundsätzlich nach der Randomisierung keine Nasenpolypen-Operation innerhalb der ersten 3 Monate geplant werden, es sei denn dies war gemäß Einschätzung der Prüfärztin / des Prüfarztes erforderlich.

Die beschriebenen Unsicherheiten tragen für beide Studien zu einer reduzierten Aussagesicherheit auf Studienebene bei. Dies allein stellt jedoch die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht infrage.

Adäquate (Vor-)Behandlung von AERD unklar

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit AERD (siehe Tabelle 9) eingeschlossen. Dies betraf in der Studie WAYPOINT 25 Patientinnen und Patienten im Tezepelumabarm (17 %) und 31 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (21 %) sowie in der Studie SYNAPSE 45 Patientinnen und Patienten im Mepolizumabarm (22 %) und 63 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (31 %). Bei einem nachgewiesenen Analgetika-Intoleranz-Syndrom besteht prinzipiell die therapeutische Möglichkeit der adaptiven Desaktivierung. Durch diese adaptive Desaktivierung mit Acetylsalicylsäure können eine Reduktion der Entzündung bzw. des Polypenwachstums und eine Verlängerung der Intervalle zwischen den notwendigen Revisionsoperationen erreicht werden [23]. Angaben zu den Gründen für das Nichtansprechen bzw. die Nichteignung für eine (Vor-)Therapie der AERD liegen in den vorliegenden Unterlagen zu beiden Studien nicht vor. In der Studie WAYPOINT durfte darüber hinaus mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss keine adaptive Desaktivierung mit Acetylsalicylsäure durchgeführt worden sein. Da sich in der aktualisierten S2k-Leitlinie keine expliziten Empfehlungen für eine adaptive Desaktivierung mit Acetylsalicylsäure mehr finden [22], ergibt sich daraus für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz.

I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Nachfolgend werden zentrale Aspekte die Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs betreffend über die in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Studiencharakteristika hinaus diskutiert.

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Bei den beiden für einen adjustierten indirekten Vergleich vorgelegten Studien handelt es sich um multizentrische, doppelblinde RCTs mit überwiegend vergleichbarem Studiendesign, in die Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP eingeschlossen wurden. Für den adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU für die Studie WAYPOINT ausschließlich die Teilpopulation mit Nasenpolypen-Operation in der Vergangenheit heran, in die Studie SYNAPSE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Nasenpolypen-Operation eingeschlossen.

Die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen einschließlich der Erfassung von Todesfällen wurden in beiden Studien über den Zeitraum einer 52-wöchigen placebokontrollierten Behandlungsphase erhoben und ausgewertet.

Während in der Studie SYNAPSE die Durchführung von Nasenpolypen-Operationen zu jeglichem Zeitpunkt im Studienverlauf erlaubt war und keinen Einfluss auf die geplante 52-wöchige Dauer der Behandlung mit Studienmedikament hatte, resultierte in der Studie WAYPOINT eine Nasenpolypen-Operation unmittelbar in einem vorzeitigen Therapieabbruch. Im Anschluss wurden die Endpunkte für mindestens weitere 4 Wochen \pm 5 Tage nachbeobachtet. Es bestand allerdings für alle Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung mit Studienmedikation aus jeglichem Grund (also auch bei einer Nasenpolypen-Operation) abbrachen, die Möglichkeit über die geplante 4-wöchige Nachbeobachtung hinaus an den geplanten Studienvisiten bis Woche 52 teilzunehmen oder in monatlichen Abständen telefonisch kontaktiert zu werden und weiterhin das elektronische Tagebuch auszufüllen. Wie viele Patientinnen und Patienten in der herangezogenen Teilpopulation der Studie WAYPOINT nach permanentem Therapieabbruch dies in Anspruch nahmen, ist allerdings unklar (siehe ausführliche Beschreibung in Abschnitt I 3.2). Für insgesamt 20 von 147 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (13,6 %) der Teilpopulation der Studie WAYPOINT wurde eine Nasenpolypen-Operation durchgeführt (siehe auch Tabelle 18). Die beschriebenen Unterschiede im Umgang mit Nasenpolypen-Operationen bei der Gabe der Studienmedikation stellen aufgrund der Anzahl der insgesamt aufgetretenen Fälle in der Studie WAYPOINT die Ähnlichkeit der beiden Studien für den adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage. Angaben zu Therapie- bzw. Studienabbrüchen insgesamt liegen für die relevante Teilpopulation der Studie WAYPOINT nicht vor.

Die Zeiträume der Durchführung unterscheiden sich um wenige Jahre, stellen jedoch die Vergleichbarkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage. Während die Studie SYNAPSE auf Vergleichsseite im Zeitraum 2017 bis 2019 durchgeführt wurde, erfolgte die Durchführung der Studie WAYPOINT auf Interventionsseite zwischen 2021 und 2024.

Ähnlichkeit der Instrumente zur Erhebung von Einzelsymptomen

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien des für die vorliegende Nutzenbewertung vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs besteht in den zur Erfassung verschiedener Symptome eingesetzten Instrumenten. Bei beiden Instrumenten handelt es sich jeweils um ein elektronisches Symptomtagebuch, in dem die Patientinnen und Patienten täglich morgens die schwerste Ausprägung innerhalb der vergangenen 24 Stunden für eine Reihe vordefinierter Symptome erfassten. In der Studie WAYPOINT erfolgte die Bewertung durch die Patientinnen und Patienten im NPSD auf je einer 4-Punkt-Skala von 0 – keine über 1 – milde und 2 – moderate bis 3 – schwere Symptome. In der Studie SYNPSE wurde hingegen eine visuelle Analogskala (VAS, Skalierung 0 bis 100) eingesetzt.

Der pU zieht verschiedene Einzelsymptome für den adjustierten indirekten Vergleich heran (siehe Abschnitt I 4.1). Trotz geringfügiger Unterschiede in der Formulierung in beiden Instrumenten werden dieselben Symptome abgebildet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird des Weiteren angenommen, dass die Erhebung der Symptome mittels der eingesetzten unterschiedlichen Instrumente, d. h. NRS des NPSD auf Interventionsseite sowie VAS auf Vergleichsseite, grundsätzlich möglich ist. Dabei ist anzumerken, dass den Patientinnen und Patienten in der Studie WAYPOINT mit dem Instrument einer 4-Punkt NRS für die Einschätzung der Schwere der Symptomausprägung eine deutlich gröbere Angabe im Vergleich zur Verwendung einer VAS (0 bis 100) in der Studie SYNPSE zur Verfügung stand.

Ähnlichkeit der Patientenpopulationen

Voraussetzung für die Teilnahme in der Studie WAYPOINT war eine dokumentierte Behandlung einer Exazerbation der Nasenpolypen mit einer beliebigen Vorgeschichte von Nasenpolypen-Operationen und / oder SCS (an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen, eine intramuskuläre Depotinjektionsdosis) innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening, aber nicht innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening oder Kontraindikationen / Intoleranzen gegen beide Maßnahmen. Zusätzlich musste in beiden Studien ein Schweregrad der Erkrankung vorliegen, der grundsätzlich Nasenpolypen-Operationen notwendig erscheinen lässt. In beiden Studien musste hierfür ein NPS ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch) vorliegen und zusätzlich in der Studie SYNPSE der VAS-Score der Gesamtsymptome > 7 zu Baseline betragen. In der Studie WAYPOINT war die Schwere der Erkrankung, die grundsätzlich Nasenpolypen-Operationen notwendig erscheinen lässt, zwar nicht zusätzlich über eine definierte bestehende Symptomatik definiert, allerdings mussten für einen Studieneinschluss ebenfalls Symptome vorliegen (NCS ≥ 2 und SNOT-22 ≥ 30). Um eine Vergleichbarkeit mit der Studie SYNPSE herzustellen, bildet der pU eine Teilpopulation für den adjustierten indirekten Vergleich und stellt die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten dar, die bereits mindestens 1 Nasenpolypen-Operation in der Vorgeschichte erhalten hatten. Diese Teilpopulation wird für den vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich herangezogen (siehe Abschnitt I 3.2).

Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilstudie der Studie WAYPOINT auf Interventionsseite und der Studie SYNPASE auf Vergleichsseite sind Abschnitt I 3.2 zu entnehmen. Die demografischen und klinischen Charakteristika der herangezogenen Studienpopulationen sind zwischen den beiden Studien weitgehend vergleichbar.

Ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Studien der vorliegenden Nutzenbewertung besteht im Anteil an asiatischen Patientinnen und Patienten von ca. 20 % in der Studie WAYPOINT gegenüber 4 % in der Studie SYNPASE, da in der Studie WAYPOINT auch Zentren in China und Japan beteiligt waren. Dieser Unterschied bleibt jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da es keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region gibt.

In beiden Studien besteht eine Unsicherheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Nasenpolypen-Operation zu Studienbeginn (siehe Abschnitt I 3.2).

Beide Studien unterscheiden sich geringfügig in der vorausgesetzten Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit INCS vor Studienbeginn. Während in der Studie SYNPASE eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit INCS Voraussetzung für eine Studienteilnahme war, musste in der Studie WAYPOINT eine vorangegangene Standardbehandlung von CRSwNP in stabiler Dosierung über mindestens 30 Tage vor Studienbeginn vorliegen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass maximal 22 von 291 (max. 8 %) Patientinnen und Patienten der herangezogenen Teilstudie zu Studienbeginn nicht mit INCS vorbehandelt waren und eine INCS-Erhaltungstherapie erst in der 5-wöchigen Run-in-Phase der Studie erhielten [6]. Auch in der Begleitbehandlung mit INCS weisen die beiden Studien geringe Unterschiede auf. Während in der Studie SYNPASE die Begleitbehandlung im Studienverlauf für alle Patientinnen und Patienten aus Mometasonfuroat bestand, erhielten in der Studie WAYPOINT insgesamt 24 (8,6 %) Patientinnen und Patienten (Tezepelumabarm: 5 [ca. 2 %], Placeboarm 19 [6,5 %]) andere INCS als die vom G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe Mometasonfuroat und Budesonid. 1 Patientin oder 1 Patient im Tezepelumabarm erhielt keine Begleitbehandlung mit INCS. Aus den genannten Unterschieden ergibt sich keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Wenn auch für beide Studienpopulationen in der Gesamtschau eine ausgeprägte CRSwNP-Symptomatik vorlag (siehe Abschnitt I 3.2) und damit eine hinreichende Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich angenommen wird, unterscheiden sich die Patientinnen und Patienten dennoch teilweise in der mittels NRS des NPSD in der Studie WAYPOINT bzw. VAS in der Studie SYNPASE erfassten Einschätzung der Schwere einzelner Symptome zu Baseline. Die Symptome nasaler Ausfluss und Schleim im Rachenraum wurden von den Patientinnen und Patienten der Studie WAYPOINT auf der NRS im Mittel als moderat angegeben (mittlerer Wert über die 14 Tage vor Randomisierung: 1,9 bis 2,1): Demgegenüber sind die Baselinewerte für diese Symptome in der Studie SYNPASE im Mittel auf der VAS mit 8,5 bis 8,8

von 10 (maximal vorstellbare Beschwerden) als schwer einzustufen. Zum Einzelsymptom Gesichtsschmerz ist kein Vergleich der herangezogenen Studienpopulationen möglich (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1).

Ähnlichkeit des Brückengleiches

Der Brückengleich im vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich ist Placebo + INCS. Für den Brückengleichsarm Placebo + INCS zeigen sich teilweise Unterschiede zwischen den beiden Studien.

Zusätzliche begleitende medikamentöse Therapien zur Behandlung akuter durch Nasenpolypen verursachter Beschwerden einschließlich kurzzeitiger Therapie mit SCS war in beiden Studien erlaubt. Im Studienverlauf fanden im Placeboarm der Studie WAYPOINT jedoch weniger Behandlungen mit SCS statt als im Placeboarm der Studie SYNPASE (16,3 % vs. 37 %).

Wie im Abschnitt zur Ähnlichkeit des Studiendesigns bereits beschrieben waren Nasenpolypen-Operationen in beiden Studien möglich, wenn auch mit unterschiedlicher Konsequenz für die weitere Behandlung mit Studienmedikation. Mit Protokoll-Version 5 vom 17.10.2022 wurde in der Studie WAYPOINT der Endpunkt Nasenpolypen-Operation aufgrund von COVID-19-bedingten Verzögerungen in der Terminplanung in „Entscheidung für eine Nasenpolypen-Operation“ geändert. Es wurden im Studienbericht sowohl die Entscheidung für eine Nasenpolypen-Operation als auch tatsächlich im Studienverlauf durchgeführte Nasenpolypen-Operationen ausgewertet. Für den adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU die tatsächlich durchgeführten Operationen in der Studie WAYPOINT heran. Im Studienverlauf wurden in der herangezogenen Teilpopulation der Studie WAYPOINT weniger tatsächlich durchgeführte Nasenpolypen-Operationen dokumentiert als in der Studie SYNPASE (siehe Tabelle 18). Hierbei ist nicht auszuschließen, dass ohne potenzielle Verzögerungen von Operationen aufgrund der COVID-19-Pandemie in der doppelblinden Behandlungsphase im Placeboarm mehr Nasenpolypen-Operationen in der doppelblinden Behandlungsphase durchgeführt worden wären. Für die Gesamtpopulation der Studie WAYPOINT wurden im Studienverlauf bei 1 vs. 42 Patientinnen und Patienten die Entscheidung für eine Nasenpolypen-Operation getroffen und insgesamt im Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation ausschließlich im Placeboarm bei 27 Patientinnen und Patienten eine solche Operation tatsächlich durchgeführt. In der Gesamtpopulation fiel die Entscheidung für eine Nasenpolypen-Operation für einen relevanten Anteil in den letzten Wochen der doppelblinden Behandlung. Angaben zur Entscheidung für eine geplante Nasenpolypen-Operation liegen weder für die herangezogene Teilpopulation der Studie WAYPOINT noch für die Studie SYNPASE vor.

In der herangezogenen Teilpopulation der Studie WAYPOINT erhielten im Studienverlauf 20 (13,6 %) der Patientinnen und Patienten des Placeboarms eine Nasenpolypen-Operation im Vergleich zu 46 (23,0 %) in der Studie SYNPASE.

Des Weiteren wurden im Studienverlauf für den SNOT-22 im Placeboarm der Studie SYNPASE mehr Responder als im Placeboarm der Studie WAYPOINT (50 % vs. 62 %) identifiziert. Zusätzlich zeigte sich bei der Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten ermittelt durch Frage 6 des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI; Wertebereich der Skala 0 bis 100) bei den Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Studie SYNPASE zu Baseline mit einem Wert von 53,2 eine etwas stärkere Beeinträchtigung als in der Studie WAYPOINT bei einem Baselinewert von 41,3. Aus den genannten Unterschieden ergibt sich keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Zusammenfassung der Ähnlichkeit

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.

I 3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuordnung	Verblindung				Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS							
WAYPOINT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS							
SYNAPSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
INCS: intranasale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studien WAYPOINT und SYNAPSE auf Grundlage der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und den Patientinnen und Patienten in Deutschland auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Das Alter und die Geschlechterverteilung der Patientinnen und Patienten seien ähnlich zur deutschen Vergleichspopulation. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit komorbidem Asthma sei in den beiden Studien vergleichbar zu den im Rahmen einer in Deutschland durchgeföhrten Krankenkassendatenanalyse erhobenen Daten für Patientinnen und Patienten mit schwerer, unkontrollierter CRSwNP. Zudem wiesen die Patientinnen und Patienten in beiden Studien trotz vorheriger SCS-Therapie und / oder Nasenpolypen-Operation eine schwere CRSwNP auf. Gemäß den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie seien für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Biologika indiziert.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamt mortalität
- Morbidität
 - nasale Kongestion / Obstruktion, erhoben mittels NRS im NPSD in der Studie WAYPOINT und VAS in der Studie SYNPASE
 - Verminderung / Verlust des Riechvermögens, erhoben mittels NRS im NPSD in der Studie WAYPOINT und VAS in der Studie SYNPASE
 - nasal Ausfluss, erhoben mittels NRS im NPSD in der Studie WAYPOINT und VAS in der Studie SYNPASE
 - Schleim im Rachenraum, erhoben mittels NRS im NPSD in der Studie WAYPOINT und VAS in der Studie SYNPASE
 - Gesichtsschmerz, erhoben mittels NRS im NPSD in der Studie WAYPOINT und VAS in der Studie SYNPASE
 - SNOT-22; Gesamtscore
 - Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, erhoben mittels WPAI Frage 6
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen (ja / nein) und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein adjustierter indirekter Vergleich möglich ist (ja / nein).

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS

Vergleich Studie	Endpunkte											
	Gesamt mortalität ^a	Nasale Kongestion / Obstruktion ^b	Verminderung / Verlust des Riechvermögens ^b	Nasaler Ausfluss ^b	Schleim im Rachenraum ^b	Gesichtsschmerz ^b	SNOT-22 (Gesamtscore)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUE ^c	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS												
WAYPOINT	ja	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS												
SYNAPSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^f
Indirekter Vergleich durchführbar	nein ^g	nein ^h	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^h	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten erfassten täglich ihre Symptome in einem elektronischen Symptomtagebuch. Es sollte jeweils die schwerste Ausprägung der Symptome in den letzten 24 Stunden dokumentiert werden. Die Bewertung erfolgte in der Studie WAYPOINT für die einzelnen Symptome des NPSD auf einer 4-Punkt-Skala. In der Studie SYNAPSE wurde die Bewertung mithilfe einer VAS für die einzelnen Symptome vorgenommen.</p> <p>c. ohne Todesfälle</p> <p>d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgender Text in Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs ausgewählt, da für alle UE-Endpunkte die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt sind (siehe Abschnitt I 4.2).</p> <p>f. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>g. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe nachfolgender Text, Tabelle 12 und Abschnitt I 4.2)</p> <p>h. indirekter Vergleich nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Daten verfügbar sind</p>												
<p>INCS: intranasale Kortikosteroide; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; NCS: Nasal Congestion Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>												

Auswertungszeitraum

In der vorliegenden Bewertung werden für beide Studien die Ergebnisse zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Woche 52) betrachtet, da sowohl Tezepelumab als auch Mepolizumab für die Dauertherapie zugelassen sind und ein Behandlungsende nach 52 Wochen somit gemäß Fachinformation nicht vorgesehen ist [5,19]. Zudem ging sowohl in der Studie WAYPOINT als auch in der Studie SYNAPSE nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten nach Ende der doppelblinden Behandlung in die bezüglich der Studienmedikation behandlungsfreie Nachbeobachtungsphase bis Woche 76 über (siehe Abschnitt I 3.2).

Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Anmerkung zur Auswahl der herangezogenen Auswertung

Der pU führt für die eingeschlossenen Endpunkte zur Morbidität adjustierte indirekte Vergleiche basierend sowohl auf stetigen Auswertungen als auch - mit Ausnahme des Endpunkts Aktivitätsbeeinträchtigung - Responderanalysen zur Verbesserung durch. Stetige Auswertungen waren in beiden Studien präspezifiziert, die Responderanalysen wurden post hoc durchgeführt. Als Responsekriterium verwendet der pU eine Verbesserung um mindestens 15 % der jeweiligen Skalenspannweite des Instruments. Dies entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [27] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Für die Endpunkte zur Lebensqualität legt der pU ausschließlich post hoc durchgeführte Responderanalysen mit oben genanntem Schwellenwert vor. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität (mit Ausnahme des Endpunkts Aktivitätsbeeinträchtigung) und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Responderanalysen herangezogen.

Ersetzungsstrategien

Der pU legt adjustierte indirekte Vergleiche mit 2 unterschiedlichen Ersetzungsstrategien vor. Während für die binären Auswertungen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte Ergebnisse zu beiden Ersetzungsstrategien vorliegen, ist auf Basis der Datenverfügbarkeit zur Studie SYNAPSE für stetige Auswertungen bis auf den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung lediglich die Ersetzungsstrategie 1 (vom pU als Estimand 1 bezeichnet) anwendbar. Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung liegen ausschließlich Auswertungen mit der Ersetzungsstrategie 2 (vom pU als Estimand 2 bezeichnet) vor. Bei Ersetzungsstrategie 1 (mit Ersetzung) wurden fehlende Daten folgendermaßen ersetzt: Für alle kontinuierlichen Endpunkte wurden fehlende Werte mittels des schlecht-möglichsten Werts (Worst Possible Score, WPS) imputiert. Für Responder-Analysen wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder gewertet. Patientinnen und Patienten mit fehlendem Baseline-Wert wurden von den Analysen ausgeschlossen. Bezuglich interkurrenter Ereignisse wurde eine Imputation gemäß WPS nach Nasenpolypen-Operation

vorgenommen, wohingegen nach SCS- oder (zusätzlicher) Biologika-Therapie sowie bei Therapieabbruch die beobachteten Werte herangezogen wurden. Die Ersetzungsstrategie 2 (ohne Ersetzung) unterscheidet sich von der Ersetzungsstrategie 1 hinsichtlich des Umgangs mit Nasenpolypen-Operationen. Nach Nasenpolypen-Operationen wurden bei der Ersetzungsstrategie 2 (ohne Ersetzung) die beobachteten Werte herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte die Ergebnisse zur Ersetzungsstrategie 2 (ohne Ersetzung) heran.

Auf Vergleichsseite werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Studie SYNAPSE die bereits in A22-42 [16] dargestellten Ergebnisse zur Ersetzungsstrategie 2 (ohne Ersetzung) für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Auf Interventionsseite zeigen die Rückläufe der beantworteten Fragebogen in der Studie WAYPOINT für die Endpunkte zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen relevanten und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte. Der pU führt, wie oben beschrieben, bei fehlenden Werten eine Non-Responder-Imputation (NRI) durch. Dabei ist anzunehmen, dass der unterschiedliche Anteil an fehlenden auswertbaren Fragebogen z. B. für die verschiedenen Einzelsymptome im NPSD zu Woche 52 mit 12,5 % im Interventionsarm im Vergleich mit 29,3 % im Placeboarm zu einem relevanten Anteil auf die während der Studie durchgeführten Nasenpolypen-Operationen zurückzuführen ist (1 geplante Nasenpolypen-Operation im Tezepelumabarm gegenüber 20 Patientinnen und Patienten im Placeboarm mit durchgeföhrter Nasenpolypen-Operation [13,6 %], siehe Tabelle 18), da diese einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament zur Folge hatten. Dabei ist anzunehmen, dass dies für einige Patientinnen und Patienten zu einer verkürzten Beobachtungsdauer führte (siehe Abschnitt I 3.2).

Nasenpolypen-Operationen im Anwendungsgebiet schwere CRSwNP stellen jedoch, ebenso wie eine Therapie mit SCS, einen Teil der Therapiestrategie dar und werden teils auch wiederholt durchgeführt, auch unter Weiterführung der Medikationsgabe. Aus diesem Grund stellt eine NRI-Ersetzung fehlender Werte keine sinnvolle Imputation dar.

Die im Dossier vorgelegten Analysen zum adjustierten indirekten Vergleich der Endpunktategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität enthalten keine Sensitivitätsanalysen unter Anwendung alternativer Ersetzungsstrategien für Endpunkte mit einem relevanten und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte in der Studie WAYPOINT. Aus diesem Grund ist nicht davon auszugehen, dass die vom pU zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Effekte auch bei Anwendung anderer Ersetzungsverfahren, welche die Therapiestrategie geeigneter abbilden, bestehen bleiben. Da ein solcher robuster Effekt nicht geprüft und sichergestellt ist, kann der indirekte Vergleich für alle betroffenen Endpunkte nicht durchgeführt werden. Dazu müssten geeignete Sensitivitätsanalysen vorliegen.

Symptomatik (nasale Kongestion / Obstruktion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Gesichtsschmerz)

In beiden Studien erfassten die Patientinnen und Patienten täglich die schwerste Ausprägung innerhalb der vergangenen 24 Stunden für eine Reihe vordefinierter Symptome. In der Studie WAYPOINT erfolgte die Bewertung durch die Patientinnen und Patienten im NPSD auf je einer 4-Punkt-Skala von 0 – keine über 1 – milde und 2 – moderate bis 3 – schwere Symptome für insgesamt 8 Symptome (nasale Blockade, nasale Kongestion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Kopfschmerz, Gesichtsdruck und Gesichtsschmerz). In der Studie SYNAPSE wurde eine VAS (Skalierung 0 bis 100) eingesetzt, in der die Symptome nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns abgefragt wurden. Die VAS-Werte, die im elektronischen Tagebuch gesammelt wurden, wurden durch 10 geteilt, mit einer Dezimalstelle berichtet und reichen daher von 0 (keine Beschwerden) bis zu 10 („so schlecht, wie man es sich vorstellen kann“).

Der pU zieht die Einzelsymptome nasale Kongestion / Obstruktion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum und Gesichtsschmerz für den adjustierten indirekten Vergleich heran. Hierzu hat der pU die Auswertung der Symptomatik für die Studie WAYPOINT an die Operationalisierung der Studie SYNAPSE angeglichen, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit bei der Durchführung des indirekten Vergleichs zu gewährleisten.

Wie bereits in Abschnitt I 3.3 beschrieben bilden die verschiedenen herangezogenen Einzelsymptome trotz geringfügiger Unterschiede in der Formulierung in beiden Instrumenten dieselben Symptome ab. Zudem wird angenommen, dass die Erhebung der Symptome mittels der eingesetzten unterschiedlichen Instrumente, d. h. NRS des NPSD auf Interventionsseite sowie VAS auf Vergleichsseite, in der vorliegenden Situation grundsätzlich möglich ist.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum mittleren Wert für Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Baseline (definiert als Mittelwert über die letzten 14 Tage in der Studie WAYPOINT bzw. 7 Tage in der Studie SYNAPSE vor dem Tag der Randomisierung) herangezogen. Für die Responderanalysen wählt der pU das Responsekriterium von 15 %, was in der Studie WAYPOINT einer Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte bei einem Wertebereich von 0 bis 3 und in der Studie SYNAPSE einer Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte bei einem Wertebereich von 0 bis 10 entspricht. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte nasale Kongestion / Obstruktion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Gesichtsschmerz eingeschlossen, da hiermit die charakteristischen Symptome der schweren CRSwNP differenziert abgebildet werden.

Nasale Kongestion / Obstruktion

Für den Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion (vom pU in Modul 4 A als nasale Kongestion bezeichnet) werden auf Interventionsseite das NPSD-Item NCS sowie auf Vergleichsseite die VAS nasale Obstruktion herangezogen. Dabei erscheint eine gemeinsame Betrachtung der beiden Symptom-Differenzierungen möglich, zumal berichtet ist, dass viele Patientinnen und Patienten Schwierigkeiten haben, eine nasale Kongestion von einer nasalen Blockade als physikalische Obstruktion der Nasenhöhle zu unterscheiden oder eine Unterscheidung nicht für sinnvoll erachteten [28].

In den vorliegenden Angaben zur Studie WAYPOINT besteht für den Endpunkt NCS im Tezepelumabarm die Problematik, dass mehr Responder als Patientinnen und Patienten mit ausgewertetem Fragebogen zu Woche 52 angegeben sind. Aus diesem Grund sind die vorgelegten Daten nicht verwertbar und es ist unklar, welche Daten der Analyse zugrunde liegen.

Insgesamt liegen somit für den Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion keine geeigneten Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich der Studien WAYPOINT und SYNAPSE vor.

Gesichtsschmerz

Um einen Vergleich zu dem in der Nutzenbewertung von Mepolizumab [16,17] als „VAS Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich“ bezeichneten Endpunkt der Studie SYNAPSE auf Vergleichsseite zu ermöglichen, führt der pU auf der Interventionsseite des adjustierten indirekten Vergleichs Analysen durch, in denen er die in der Studie WAYPOINT separat erhobenen Symptome Gesichtsdruck und Gesichtsschmerz gemeinsam auswertet. Dafür zieht der pU jeweils den höheren (also schlechteren) Wert der beiden Items für die Auswertungen heran. Auf Basis der Daten zur Gesamtpopulation ist davon auszugehen, dass nach dem vom pU beschriebenen Vorgehen somit fast ausschließlich die Angaben zu Gesichtsdruck in die Auswertung eingegangen sind. Separate Angaben zu den beiden Symptomen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Demgegenüber wurde auf Vergleichsseite in der Studie SYNAPSE gemäß Studienprotokoll lediglich die Einschätzung der Ausprägung von Gesichtsschmerz mittels VAS erfasst (siehe Angaben im Studienprotokoll [18]) und nicht, wie in A21-150 und dem zugehörigen Addendum A22-42 angegeben, Gesichtsdruck/-schmerz abgefragt. In den vorliegenden Analysen für den adjustierten indirekten Vergleich zum Endpunkt Gesichtsdruck / -schmerz, der vom pU in Anlehnung an das Nutzenbewertungsverfahren zu Mepolizumab entsprechend benannt wurde, wird daher angenommen, dass auf Interventionsseite Ergebnisse zu Gesichtsdruck eingehen, während es auf Vergleichsseite Ergebnisse zu Gesichtsschmerz sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesichtsschmerz sind für die Studie WAYPOINT daher für den adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet.

Insgesamt liegen somit für den Endpunkt Gesichtsschmerz keine geeigneten Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich der Studien WAYPOINT und SYNAPSE vor.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS

Vergleich Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität ^a	Nasale Kongestion / Obstruktion ^b	Verminderung / Verlust des Riechvermögens ^b	Nasaler Ausfluss ^b	Schleim im Rachenraum ^b	Gesichtsschmerz ^b	SNOT-22 (Gesamtscore)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS													
WAYPOINT	N	H ^d	— ^e	H ^f	H ^f	H ^f	— ^e	H ^f	H ^g	H ^f	H ^d	N ^h	—
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS													
SYNAPSE	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N ^h	—
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Die Patientinnen und Patienten erfassten täglich ihre Symptome in einem elektronischen Symptomtagebuch. Es sollte jeweils die schwerste Ausprägung der Symptome in den letzten 24 Stunden dokumentiert werden. Die Bewertung erfolgte in der Studie WAYPOINT für die einzelnen Symptome des NPSD auf einer 4-Punkt-Skala. In der Studie SYNAPSE wurde die Bewertung mithilfe einer VAS für die einzelnen Symptome vorgenommen. c. ohne Todesfälle d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung f. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils mittels NRI ersetzter Werte g. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Werten für die der schlecht-mögliche Wert imputiert wurde h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fließtext).													
H: hoch; INCS: intranasale Kortikosteroide; N: niedrig; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment													

WAYPOINT

Für die Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, erhoben über die Endpunkte Verminderung / Verlust des Riechvermögens (NPSD [NRS]), Nasaler Ausfluss (NPSD

[NRS]), Schleim im Rachenraum (NPSD [NRS]), SNOT-22 (Gesamtscore), Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) und SF-36v2 wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Dies ist in dem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils ersetzer Werte begründet. Der pU führt bei fehlenden Werten eine NRI durch. Wie in Abschnitt I 4.1 beschrieben stellt diese in der vorliegenden Situation keine sinnvolle Imputation dar. Zudem enthalten die für diese Endpunkte vorgelegten Analysen keine Sensitivitätsanalysen, die sicherstellen, dass die herangezogenen Effekte auch bei Verwendung anderer Ersetzungsverfahren, die die Therapiestrategie geeigneter abbilden, robust sind.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamt mortalität auf der Basis von Todesfällen, die im Rahmen der Erfassung von Nebenwirkungen erhoben wurden sowie für die Ergebnisse zum Endpunkt SUE, wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Dies ist in den hohen und zwischen den Studienarmen differenziellen Anteilen an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten begründet. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt war und im Studienverlauf durchgeführte Nasenpolypen-Operationen unmittelbar zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament und damit zu einer verkürzten Beobachtungsdauer von 33 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation führten (siehe Abschnitt I 3.3).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs (z. B. aufgrund einer Nasenpolypen-Operation) stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Für die übrigen eingeschlossenen Endpunkte nasale Kongestion / Obstruktion und Gesichtsschmerz wird das Verzerrungspotenzial nicht bewertet, da keine geeigneten Auswertungen für die Nutzenbewertung vorliegen.

SYNAPSE

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist wie für die Studie WAYPOINT trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt (siehe oben).

Konsequenzen für den indirekten Vergleich

Falls auf einer Kante eines indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und Ergebnisse einzelner Endpunkte dieser Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, besteht nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit.

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

Aussagesicherheit

In beiden Studien führt die Unsicherheit über die Notwendigkeit von Nasenpolypen-Operationen zu Studienbeginn zu einer reduzierten Aussagesicherheit (siehe Abschnitt I 3.2). Dies allein führt allerdings nicht dazu, dass die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Tezepelumab + INCS mit Mepolizumab + INCS bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die Studien WAYPOINT und SYNAPSE sind Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mortalität (Woche 52)				
Gesamt mortalität^a					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	0 (0)	147	1 (0,7)	- ^b ; > 0,999 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	206	0 (0)	201	0 (0)	-
Indirekter Vergleich über Brückengleichvergleich^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					-
Morbidität (Woche 52)					
nasale Kongestion / Obstruktion					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^e				keine geeigneten Daten ^f	
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ^g	206	155 (75,0)	201	132 (66,0)	0,87 [0,76; 0,99] ^h ; 0,037 ⁱ
Indirekter Vergleich über Brückengleichvergleich^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					- ^f
Verminderung / Verlust des Riechvermögens					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^e	144	90 (62,5)	147	32 (21,8)	0,34 [0,25; 0,48] ^h ; < 0,001 ^j
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ^g	206	100 (49,0)	201	71 (35,0)	0,73 [0,57; 0,95] ^h ; 0,007 ⁱ
Indirekter Vergleich über Brückengleichvergleich^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					- ^k

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
nasaler Ausfluss						
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS						
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^e	144	119 (82,6)	147	71 (48,3)	0,59 [0,49; 0,71] ^h ; < 0,001 ^j	
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS						
SYNAPSE (VAS) ^g	206	155 (75,0)	201	132 (66,0)	0,87 [0,76; 0,99] ^h ; 0,037 ⁱ	
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:						
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS						
Schleim im Rachenraum						
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS						
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^e	144	101 (70,1)	147	74 (50,3)	0,72 [0,60; 0,88] ^h ; < 0,001 ^j	
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS						
SYNAPSE (VAS) ^g	206	148 (72,0)	201	130 (65,0)	0,90 [0,78; 1,03] ^h ; 0,129 ⁱ	
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:						
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS						
Gesichtsschmerz						
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS						
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^e			keine geeigneten Daten ^f			
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS						
SYNAPSE (VAS) ^g	206	141 (68,0)	201	119 (59,0)	0,86 [0,74; 1,00] ^h ; 0,054 ⁱ	
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:						
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS						
SNOT-22 Gesamtscore^l						
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS						
WAYPOINT	144	117 (81,2)	147	74 (50,3)	0,62 [0,52; 0,74] ^h ; < 0,001 ^j	
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS						
SYNAPSE	205	157 (77)	198	122 (62)	0,80 [0,69; 0,93] ^h ; 0,001 ⁱ	
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:						
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS						

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert						
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)							
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52)										
SF-36v2											
körperlicher Summenscore (PCS) ^m											
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS											
WAYPOINT	144	60 (41,7)	147	36 (24,5)	0,59 [0,42; 0,83] ^h ; 0,002 ^j						
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS											
SYNAPSE	205	86 (42)	198	46 (23)	0,55 [0,39; 0,76] ^h ; < 0,001 ⁱ						
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:											
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS											
psychischer Summenscore (MCS)ⁿ											
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS											
WAYPOINT	144	40 (27,8)	147	33 (22,4)	0,81 [0,54; 1,21] ^h ; 0,296 ^j						
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS											
SYNAPSE	205	62 (30)	198	41 (20)	0,68 [0,47; 0,99] ^h ; 0,030 ⁱ						
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:											
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS											
Nebenwirkungen											
UEs ^o											
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS											
WAYPOINT	144	113 (78,5)	147	111 (75,5)	–						
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS											
SYNAPSE	206	169 (82,0)	201	168 (83,6)	–						
SUEs ^p											
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS											
WAYPOINT	144	8 (5,6)	147	10 (6,8)	0,82 [0,33; 2,01]; 0,809 ^c						
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS											
SYNAPSE	206	12 (5,8)	201	13 (6,5)	0,90 [0,42; 1,93]; 0,839 ^c						
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:											
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS											

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Abbruch wegen UEs						
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS						
WAYPOINT	144	1 (0,7)	147	2 (1,4)	0,51 [0,05; 5,57]; > 0,999 ^c	
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS						
SYNAPSE	206	4 (1,9)	201	4 (2,0)	0,98 [0,25; 3,85]; > 0,999 ^c	
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :						
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS						
a.	Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.					
b.	keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ					
c.	RR unadjustiert, KI aus Wald-Test, p-Wert aus Fisher's Exact Test. Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung des Effekts der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet					
d.	indirekter Vergleich nach Bucher [2]					
e.	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme der Scores um $\geq 0,45$ Punkte des Mittelwerts aus Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Studienbeginn (mittlerer Wert der letzten 14 Tage vor Randomisierung). Eine Abnahme des NRS-Scores der NPSD um $\geq 0,45$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 3).					
f.	keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.4 der vorliegenden Dossierbewertung					
g.	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme der Scores um $\geq 1,5$ Punkte des Mittelwerts aus Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Studienbeginn (mittlerer Wert der letzten 7 Tage vor Randomisierung). Eine Abnahme der VAS Scores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).					
h.	Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + INCS vs. Tezepelumab + INCS für die Studie WAYPOINT bzw. Placebo + INCS vs. Mepolizumab + INCS für die Studie SYNAPSE					
i.	Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von 2 separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach [29])					
j.	Binomiales Regressionsmodell mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenzahl im Blut. Für das RR wurde die log Link-Funktion verwendet. 95 %-KI und p-Wert aus Wald-Test.					
k.	Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 12 und Abschnitt I 4.2)					
l.	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des SNOT-22 Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. Eine Abnahme des SNOT-22 Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 110).					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS	Gruppenunterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
				RR [95 %-KI]; p-Wert
m. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung in Studie SYNAPSE; in Studie WAYPOINT unklar, ob Randomisierung oder zu Beginn der Run-in-Phase in Woche –2). Eine Zunahme des PCS um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [30])				
n. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung in Studie SYNAPSE; in Studie WAYPOINT unklar, ob bei Randomisierung oder zu Beginn der Run-in-Phase in Woche –2). Eine Zunahme des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5,8 bis ca. 69,9; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [30]).				
o. enthält erkrankungsbezogene Ereignisse				
p. ohne Todesfälle				
INCS: intranasale Kortikosteroide; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala				

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS

Endpunkt-kategorie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS			Placebo + INCS			Gruppen-unterschied
	Endpunkt Vergleich Studie	N ^a	Werte Studien- beginn	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE) MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE) MW (SD)
Morbidität							
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6) [%] ^c							
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS							
WAYPOINT	144	43,36 (22,89)	-22,32 (2,14)	147	41,30 (26,76)	-16,74 (2,36)	-5,59 [-10,98; -0,19]; 0,043 SMD: -0,23 [-0,48; 0,03]
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS							
SYNAPSE	k. A.	53,4 (27,99)	-33,10 (1,74)	k. A.	53,2 (29,07)	-25,30 (1,77)	-7,80 [-12,67; -2,93]; 0,002 SMD: -0,33 [-0,54; -0,12]
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:							
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS							
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und zu Woche 52) können auf anderen Patientenzahlen basieren. Beinhaltet für die Studie WAYPOINT Patientinnen und Patienten, für die aufgrund fehlender Werte der schlechtmögliche Wert imputiert wurde.							
b. MMRM mit Behandlungsgruppe, WPAI zu Baseline, Region, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und WPAI zu Baseline und Visite und Behandlungsgruppe							
c. Niedrigere (abnehmende) Prozentwerte bedeuten weniger Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).							
d. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 12 und Abschnitt I 4.2)							
INCS: intranasale Kortikosteroide; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment							

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. Die in Abschnitt I 3.2 beschriebene Unsicherheit über die Notwendigkeit von Nasenpolypen-Operationen zu Studienbeginn führt zwar ebenfalls zu einer reduzierten Aussagesicherheit, führt allein allerdings nicht dazu, dass die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist.

Für alle Ergebnisse zu den Endpunkten in der Studie WAYPOINT mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist zudem das Verzerrungspotenzial hoch. 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 von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen wird (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität ist aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie WAYPOINT 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. 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 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 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. 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (18 bis < 40 Jahre vs. 40 bis 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Krankheitsschwere (Anzahl vorheriger NP-Operationen: 1 vs. 2 vs. > 2)

Alle genannten Subgruppenmerkmale waren in der Studie WAYPOINT und SYNPASE für die primären Endpunkte präspezifiziert. Die herangezogenen Trennwerte für Alter und Krankheitsschwere entsprechen den präspezifizierten Trennwerten in der Studie SYNPASE.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen ausschließlich für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) in der herangezogenen Operationalisierung (siehe Abschnitt I 4.1) und SUEs Subgruppenanalysen vor. Für die weiteren Endpunkte zur Morbidität liegen ausschließlich Subgruppenanalysen für stetige Auswertungen mit Ersetzungsstrategie 1 vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind (siehe Abschnitt I 4.1). Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen Subgruppenanalysen vollständig.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, keine für die Nutzenbewertung relevanten Effektmodifikationen. Insgesamt ist allerdings eine Aussage zu potenziellen Effektmodifikationen auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich, da nur für 2 Endpunkte geeignete Subgruppenanalysen vorliegen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkatoren und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [31].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt kategorie Endpunkt	Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS bzw. MW / mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
nasale Kongestion / Obstruktion Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verminderung / Verlust des Riechvermögens Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nasaler Ausfluss Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schleim im Rachenraum Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesichtsschmerz Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SNOT-22 Gesamtscore Verbesserung zu Woche 52 um 16,5 Punkte	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung Verbesserung zu Woche 52	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS) Verbesserung zu Woche 52 um 9,4 Punkte	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS bzw. MW / mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
psychischer Summenscore (MCS) Verbesserung zu Woche 52 um 9,6 Punkte	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) c. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 12 und Abschnitt I 4.2) d. indirekter Vergleich nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Ergebnisse verfügbar sind; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1		
INCS: intranasale Kortikosteroide; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; NRS: Numerische Rating Skala; PCS: Physical Component Summary; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS

Positive Effekte	Negative Effekte
Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine für den adjustierten indirekten Vergleich geeigneten Daten vor.	
INCS: intranasale Kortikosteroide	

Zu den einzelnen Endpunkten der verschiedenen Endpunktkatoren liegen entweder 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; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1.

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 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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 Kortikosterooiden (Budenosid oder Mometasonfuroat) ^b	Zusatznutzen nicht belegt

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 Kortikosterooiden 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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
3. Fujieda S, Wang C, Yoshikawa M et al. Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. *Rhinology* 2024; 62(5): 576-589. <https://doi.org/10.4193/Rhin24.156>.
4. GlaxoSmithKline. Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS) (MERIT) [online]. 2024 [Zugriff: 22.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04607005>.
5. AstraZeneca. Tezspire 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tezspire 210 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 10.2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis (WAYPOINT); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.
7. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis (WAYPOINT); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
8. AstraZeneca. Efficacy and Safety of Tezepelumab in Participants With Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (WAYPOINT) [online]. 2025 [Zugriff: 23.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04851964>.
9. AstraZeneca. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis (WAYPOINT) [online]. [Zugriff: 24.11.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003062-39.

10. Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M et al. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med* 2025. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2414482>.
11. GlaxoSmithKline. Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps [online]. 2021 [Zugriff: 23.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03085797>.
12. GlaxoSmithKline Research & Development. A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps [online]. [Zugriff: 24.11.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004255-70.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) [online]. 2022 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/764/>.
14. Han JK, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(10): 1141-1153. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00097-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00097-7).
15. Bachert C, Hellings PW, Lund VJ et al. Mepolizumab improves quality of life and reduces activity impairments in patients with CRSwNP. *Rhinology* 2022; 60(6): 474-478. <https://doi.org/10.4193/Rhin22.053>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Addendum zum Auftrag A21-150 [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-42_mepolizumab_addendum-zum-auftrag-a21-150_v1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-150_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf.
18. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps - SYNAPSE (StudY in NAsal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab) [online]. 2020 [Zugriff: 24.10.2025]. URL: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/97/NCT03085797/Prot_000.pdf.

19. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze, Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 06.2024 [Zugriff: 19.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. European Medicines Agency. Tezspire; assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 30.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tezspire-h-c-005588-emavr0000245013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
21. GlaxoSmithKline. Mepolizumab (Nucala); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/764/#dossier>.
22. Pfaar O, Beule AG, Laudien M et al. Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika): S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). 2023.
23. Hellings PW, Allobid I, Anselmo-Lima WT et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. Allergy 2024; 79(5): 1123-1133. <https://doi.org/10.1111/all.15982>.
24. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. Rhinology 2023; 61(3): 194-202. <https://doi.org/10.4193/Rhin22.489>.
25. Hopkins C, Gillett S, Slack R et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol 2009; 34(5): 447-454. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x>.
26. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology 2020; 58(Suppl S29): 1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
28. O'Quinn S, Shih VH, Martin UJ et al. Measuring the patient experience of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: qualitative development of a novel symptom diary. Int Forum Allergy Rhinol 2022; 12(8): 996-1005. <https://doi.org/10.1002/alr.22952>.
29. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
30. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden;

Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL:

https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Tezepelumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tezepelumab OR AMG-157 OR MEDI-9929 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tezepelumab* OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tezepelumab, AMG-157, AMG157, MEDI-9929, MEDI9929 [Contain any of these terms]

Suche zu Mepolizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

Rhinosinusitis OR Sinusitis OR Nasal Polyps [Condition/disease] AND mepolizumab OR SB-240563 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

(rhinosinusitis* OR sinusitis* OR polyp*) AND (mepolizumab* OR SB-240563 OR SB240563 OR (SB 240563))

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

mepolizumab, SB-240563, SB240563 [Contain any of these terms]

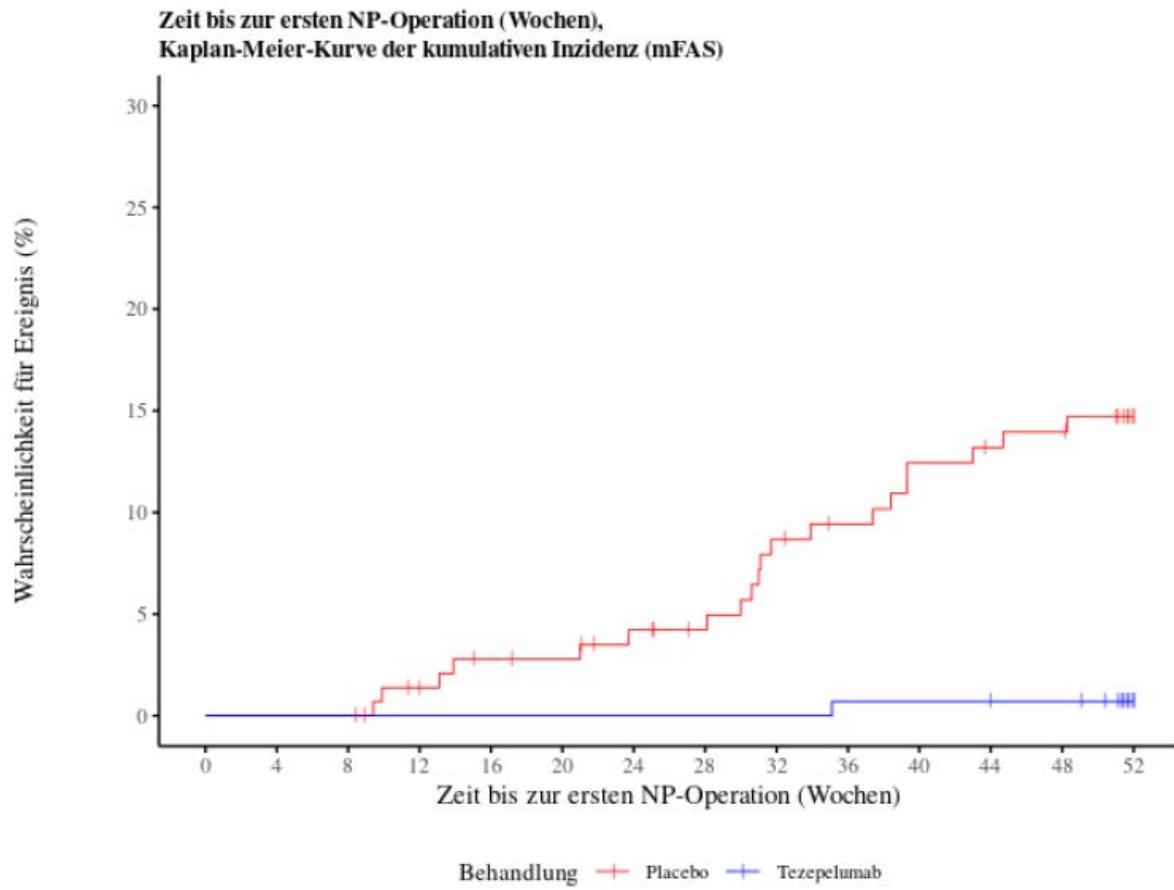
I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nasenpolypen-Operationen

I Anhang B.1 Nasenpolypen-Operationen – Ergebnisse

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich:
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS

Endpunktstudie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]		
Morbidity						
Nasenpolypen-Operation						
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS						
WAYPOINT	144	n. e. 1 ^b (0,7)	147	n. e. 20 (13,6)	0,04 [0,01; 0,33]; 0,002 RR: 0,05 [0,01; 0,38]; < 0,001 ^c	
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS						
SYNAPSE	206	n. e. 18 (9,0)	201	n. e. 46 (23,0)	0,43 [0,25; 0,76]; 0,003 RR: 0,38 [0,23; 0,64]; < 0,001 ^c	
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:						
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS						
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm, Region, NPS zur Baseline (zentrale Bewertung), NCS zur Baseline (NPSD-Item 2 für die Studie WAYPOINT bzw. VAS nasale Obstruktion für die Studie SYNAPSE), log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl an vorherigen NP-Operationen (1, 2 oder > 2)/OCS-Therapien für CRSwNP in den letzten 12 Monaten (0, 1, > 1) als Kovariaten						
b. geplante aber nicht tatsächlich durchgeführte Nasenpolypen-Operation						
c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [29])						
d. Die Durchführung einer Nasenpolypen-Operation im Anwendungsgebiet CRSwNP ist Teil der Therapiestrategie und wird daher nicht als Endpunkt für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs herangezogen.						
CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; HR: Hazard Ratio; INCS: intranasale Kortikosteroide; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NCS: Nasal Congestion Score; NP: Nasenpolypen; NPS: Nasenpolyps score; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala						

I Anhang B.2 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nasenpolypen-Operation



Anzahl der Patient:innen unter Risiko														
Placebo	147	147	147	141	138	137	132	129	123	120	116	114	113	92
Tezepelumab	144	144	144	144	144	144	144	144	144	143	143	143	142	117

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur 1. Nasenpolypen-Operation aus der Studie WAYPOINT (Teilpopulation mit Nasenpolypen-Operation in der Vergangenheit) – Datenschnitt 23.09.2024

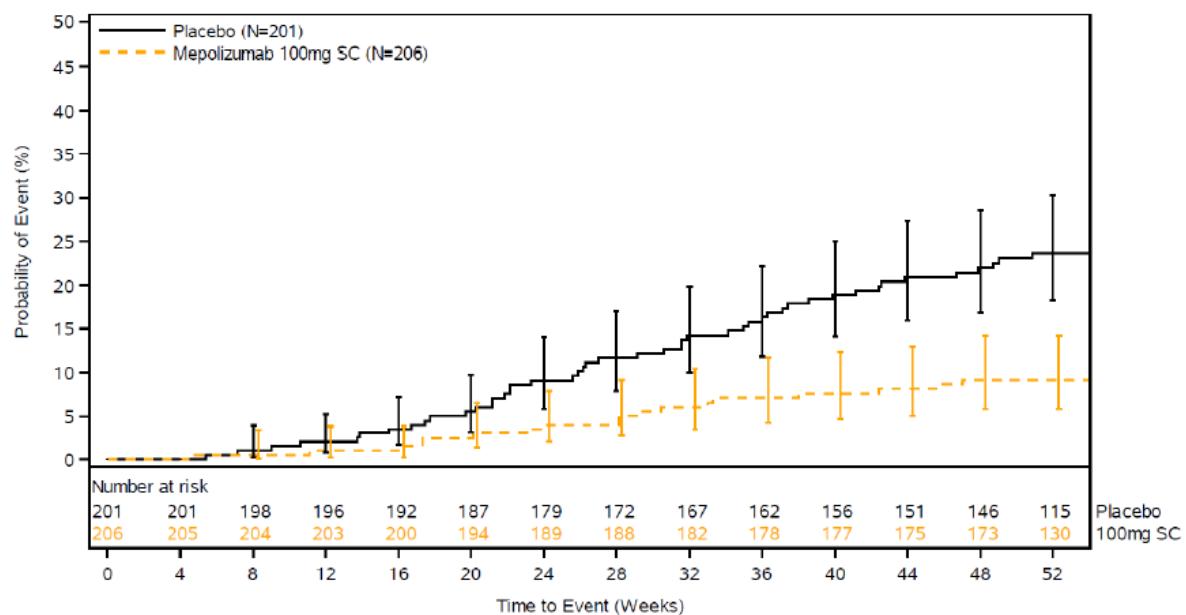


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur 1. Nasenpolypen-Operation aus der Studie SYNAPSE (11.12.2019)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs und SUEs die Ereignisanteile der SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCS / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie WAYPOINT)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tezepelumab + INCS N = 144	Placebo + INCS N = 147
Gesamtrate UEs^c	113 (78,5)	111 (75,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (10,4)	11 (7,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (20,1)	47 (32,0)
Asthma	1 (0,7)	11 (7,5)
Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen	6 (4,2)	30 (20,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (8,3)	2 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (9,7)	21 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (13,9)	17 (11,6)
Kopfschmerzen	10 (6,9)	11 (7,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	87 (60,4)	77 (52,4)
COVID-19	33 (22,9)	30 (20,4)
Infektion der oberen Atemwege	11 (7,6)	8 (5,4)
Nasopharyngitis	27 (18,8)	13 (8,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	24 (16,7)	13 (8,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (9,7)	11 (7,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie WAYPOINT)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tezepelumab + INCS N = 144	Placebo + INCS N = 147
	Gesamtrate SUEs^{b,c}	8 (5,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.		
c. ohne Todesfälle		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie WAYPOINT)

SOC^b PT^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tezepelumab + INCS N = 144	Placebo + INCS N = 147
	Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,7)
Rhinalgia	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (0,7)
Anaphylaktischer Schock	0 (0)	1 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Lungentuberkulose	1 (0,7)	0 (0)

a. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
b. ein Ereignis enthält, das sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein kann („Rhinalgia“)

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie SYNAPSE) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mepolizumab + INCS N = 206	Placebo + INCS N = 201
Gesamtrate UEs^c	169 (82)	168 (84)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	122 (59)	136 (68)
Nasopharyngitis	52 (25)	46 (23)
Sinusitis	10 (5)	22 (11)
Akute Sinusitis	13 (6)	13 (6)
Infektion der oberen Atemwege	12 (6)	14 (7)
Bronchitis	10 (5)	13 (6)
Mittelohrentzündung	5 (2)	10 (5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	65 (32)	74 (37)
Epistaxis	17 (8)	18 (9)
Oropharyngealer Schmerz	16 (8)	10 (5)
Nasale Polypen	8 (4)	16 (8)
Asthma	4 (2)	18 (9)
Husten	7 (3)	13 (6)
Erkrankungen des Nervensystems	51 (25)	56 (28)
Kopfschmerzen	37 (18)	44 (22)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	40 (19)	38 (19)
Rückenschmerzen	15 (7)	14 (7)
Arthralgie	13 (6)	5 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (18)	37 (18)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (13)	23 (11)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (8)	21 (10)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	15 (7)	16 (8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19 (9)	10 (5)
Gefäßerkrankungen	9 (4)	10 (5)
Psychiatrischen Erkrankungen	11 (5)	7 (3)
Augenerkrankungen	5 (2)	10 (5)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.1 (siehe [17])
c. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie SYNPASE) (mehrseitige Tabelle)

SOC^b PT^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mepolizumab + INCS N = 206	Placebo + INCS N = 201
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie SYNPASE)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mepolizumab + INCS N = 206	Placebo + INCS N = 201
Gesamtrate SUEs^b	12 (6)	13 (6) ^c
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind (siehe [17]) b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. c. ein Ereignis enthalten, das sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein kann („Akute Sinusitis“)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie SYNAPSE)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mepolizumab + INCS N = 206	Placebo + INCS N = 201
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	4 (2)	4 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1	1
akute Pankreatitis	0	1
Oberbauchschmerzen	1	0
Diarrhoe	1	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1
fokal segmentale Glomerulosklerose	0	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1	1
Angioödem	1	0
Ekzem	0	1
Psychiatrische Erkrankungen	0	1
Burnout Syndrom	0	1
Gefäßerkrankungen	1	0
Beinvenenthrombose	1	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1	0
Lungenembolie	1	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1	0
Arthralgie	1	0
Erkrankungen des Nervensystems	1	0
Kopfschmerzen	1	0

a. MedDRA-Version 22.1 (siehe [17])

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung“

CRSwNP

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 210 mg Tezepelumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen.

Tezepelumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt.

Gegenanzeigen

Tezepelumab ist nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der EPAR-Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4) sowie Hinweise zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7) und zu Überdosierung (Abschnitt 4.9) können der EPAR-Produktinformation entnommen werden.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Patienten mit CRSwNP, die Tezepelumab als subkutane Injektion erhalten haben, war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung Pharyngitis (5,4 %). Zu weiteren Hinweisen siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen der EPAR-Produktinformation.

Über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet.

Tezspire® unterliegt der Verschreibungspflicht.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.10	
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapienkosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.17
II 4 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRSwNP	Chronic Rhinosinusitis with nasal Polyps (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HNO	Hals-Nasen-Ohren
INCS	Intranasal Corticosteroid (intranasales Kortikosteroid)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SCS	Systemic Corticosteroid (systemisches Kortikosteroid)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tezepelumab [1]. Demnach ist Tezepelumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass im hier betrachteten Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Tezepelumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit nicht angezeigt sind.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Therapiemöglichkeiten, die bereits frühzeitig in den Entzündungsprozess eingreifen, gut verträglich sind, die Notwendigkeit für die Verwendung von SCS oder Operationen reduzieren und das Ziel einer Symptomkontrolle mit einer daraus resultierenden gesteigerten Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erreichen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf eine Routinedatenanalyse zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab im identischen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2019 [2]. Die Routinedatenanalyse basierte auf GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Im Rahmen dieser Analyse wurden die Daten von 2 548 907 Personen ausgewertet, die in den Jahren von 2012 bis 2017 durchgängig versichert und am 01.01.2017 mindestens 18 Jahre alt waren [3]. Eine ausführliche Beschreibung der Routinedatenanalyse (mit Bezug auf die

Herleitungsschritte 1 bis 4) findet sich in Modul 3 D zu Dupilumab [2] und der dazugehörigen Dossierbewertung [3].

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, welche in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt und anschließend beschrieben werden:

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil (%)	Ergebnis
Ausgangsbasis	erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025	-	69 652 700
1	Patientinnen und Patienten mit CRSwNP	0,28	195 028
2	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 INCS-Verordnung	50,73	98 937
3	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 vorherigen SCS-Verordnung und / oder mit ≥ 1 vorherigen Nasennebenhöhlenoperation	26,55	26 268
4	Patientinnen und Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle und schwerer Symptomatik	49,71	13 058
5	GKV-Anteil	89,13	11 638

CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; INCS: intranasales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemische Kortikosteroide

Ausgangsbasis: erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025

Als Ausgangsbasis legt der pU die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungs-vorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Basis: 31.12.2021), Variante: G2L2W1 (Auswirkungen bei moderater Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung und bei niedrigem Wanderungssaldo) zugrunde. Hieraus berechnet er die Anzahl der erwachsenen Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 und weist eine Anzahl von 69 652 700 Personen aus [4].

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit CRSwNP

Der pU entnimmt der Routinedatenanalyse des Modul 3 D zu Dupilumab [2] eine Prävalenzrate von 0,28 % für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CRSwNP. Operationalisiert wurde dies über das Vorliegen der ambulanten und / oder stationären Diagnosecodes J33.- (Nasenpolyp) und / oder J32.- (chronische Sinusitis) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (siehe Dupilumab-Dossier [2]). Übertragen auf die Ausgangsbasis berechnet der pU eine Anzahl von 195 028 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CRSwNP in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 INCS-Verordnung

Aus der Routinedatenanalyse des Dupilumab-Dossiers [2] ergibt sich ein Anteil von 50,73 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine INCS-Verordnung erhielten.

Übertragen auf die Patientenzahl in Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 98 937 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CRSwNP, die mindestens eine INCS-Verordnung erhalten haben.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 vorherigen SCS-Verordnung und / oder mit ≥ 1 vorherigen Nasennebenhöhlenoperation

Der pU entnimmt der Routinedatenanalyse [2] einen Anteil von 26,55 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu Schritt 2 eine vorhergehende Verordnung mit mindestens 1 SCS und / oder 1 vorherige Nasennebenhöhlenoperation erhielten. Die Operationalisierung erfolgte dabei wie folgt [3]:

- für das Vorliegen einer SCS-Verordnung musste im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2017 im Quartal der Nasenpolyp-Diagnose (J33.-) mindestens 1 Verordnung von SCS erfolgt sein, die von der diagnosestellenden Hals-Nasen-Ohren(HNO)-Ärztin oder dem diagnosestellenden HNO-Arzt ausgestellt wurde oder
- es musste im Zeitraum der Jahre 2012 bis 2017 im Abstand von mindestens 4 Quartalen vor der letzten im Jahr 2017 dokumentierten Diagnose J33.- mindestens 1 Nasennebenhöhlenoperation erfolgt sein.

Übertragen auf die Patientenzahl im Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 26 268 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CRSwNP, die mindestens 1 vorherige SCS-Verordnung und / oder Nasennebenhöhlenoperation erhalten haben.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle und schwerer Symptomatik

Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurde die unzureichende Krankheitskontrolle sowie das Vorliegen einer schweren Symptomatik anhand der Inanspruchnahme einer weiteren Therapie nach der 1. Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder der 1. Nasennebenhöhlenoperation ermittelt [2]. Hierzu mussten die Patientinnen und Patienten

- mindestens 1 anschließende Verordnung von SCS von der diagnosestellenden HNO-Ärztin oder dem diagnosestellenden HNO-Arzt im Quartal der Diagnose J33.- oder
- mindestens 1 anschließende Nasennebenhöhlenoperation aufweisen [3].

Von denjenigen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 vorherige SCS-Verordnung und / oder Nasennebenhöhlenoperation erhalten haben, wiesen nach den oben aufgeführten

Aufgreifkriterien 49,71 % eine unzureichende Krankheitskontrolle und schwere Symptomatik auf [2].

Übertragen auf die Patientenzahl im Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 13 058 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, bei denen eine unzureichende Krankheitskontrolle vorlag.

Schritt 5: GKV-Anteil

Unter Anwendung eines GKV-Anteils in Höhe von 89,13 % [5,6] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 11 638 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation, die bereits mit Bezug auf die Routinedatenanalyse in der Dossierbewertung zu Dupilumab näher erläutert wurden, bestehen grundsätzlich fort [3].

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dupilumab [2] wurde eine Anzahl von 10 500 bis 12 572 Patientinnen und Patienten angegeben, die in der Gesamtschau als unterschätzt bewertet wurde [3]. Ein wesentliches Argument für diese Bewertung war das Kriterium eines Abstands von mindestens 4 Quartalen zwischen der letzten im Jahr 2017 dokumentierten Diagnose J33.- und einer vorigen Nasennebenhöhlenoperation. Zudem liegen keine verbindlichen Kriterien zur Operationalisierung einer unzureichenden Krankheitskontrolle und schweren Symptomatik vor. Außerdem ist fraglich, ob die Angaben auf Grundlage der Routinedatenanalyse – die auf Daten aus den Jahren 2012 bis 2017 basiert – auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar sind.

Auch in dem Dossier des Nutzenbewertungsverfahrens zu Mepolizumab aus dem Jahr 2021 [7] mit identischem Anwendungsgebiet wurde auf eine Routinedatenanalyse zurückgegriffen. Diese basiert zwar auf ähnlichen Herleitungsschritten wie die Routinedatenanalyse im Verfahren zu Dupilumab [2], allerdings unterscheiden sich die Operationalisierungen in den einzelnen Herleitungsschritten. Die im Verfahren zu Mepolizumab ermittelte Patientenzahl (11 332 bis 11 337) wurde ebenfalls als Unterschätzung bewertet [8] und lag innerhalb der im Beschluss zu Dupilumab zugrunde gelegten Spanne (10 500 bis 12 600) [9].

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass trotz der beschriebenen Unsicherheiten und wie in den vorangegangenen Verfahren der vorliegenden Indikation [3,8]), eine Unterschätzung der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vorliegt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die zukünftige Inzidenz und Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030. Dabei geht er analog zu seinem obigen Vorgehen zur Bestimmung der gegenwärtigen GKV-Zielpopulation vor (siehe Abschnitt II 1.3.1): Ausgehend vom Jahr 2025 ergibt die Schätzung des pU für das Jahr 2030 eine Anzahl von 11 568 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tezepelumab	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	11 638	Die vom pU angegebene Patientenzahl stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.

a. Angabe des pU
CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemische Kortikosteroide

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Tezepelumab als Add-on-Therapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Dupilumab oder Omalizumab oder Mepolizumab, jeweils in Kombination mit INCS (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Tezepelumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen (operative Eingriffe) derzeit nicht angezeigt sind.

Der pU stellt für Tezepelumab als Add-on-Therapie analog zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gesamtkosten in Kombination mit INCS (Budesonid und Mometasonfuroat) dar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,10-16].

Da in den Fachinformationen [1,10-16] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tezepelumab, Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab entsprechen den Fachinformationen [1,10,12,15,16]. Der Verbrauch von Omalizumab richtet sich nach dem Körpergewicht sowie dem IgE-Basiswert [10,15].

Für Budesonid setzt der pU eine Spanne von 256 µg [14] bis 400 µg [13] als Verbrauch pro Behandlungstag an. Die Untergrenze basiert dabei auf der empfohlenen Anfangsdosis (4 Sprühstöße zu jeweils 64 µg) [14] und die Obergrenze auf der empfohlenen Tageshöchstdosis, die sich aus 2 Sprühstößen zu jeweils 50 µg pro Nasenloch 2-mal täglich ergibt [13]. Es ist zu beachten, dass beiden Fachinformationen zu entnehmen ist, dass als Erhaltungsdosis die niedrigste Dosis gewählt werden sollte, die eine zufriedenstellende Wirkung erzielt [13] bzw. mit der sich die Symptome wirksam kontrollieren lassen [14]. Dadurch können der Verbrauch und folglich die Kosten von den Angaben des pU abweichen.

Für Mometasonfuroat ergibt sich die vom pU veranschlagte untere Grenze des Verbrauchs aus einer kontinuierlichen Anfangsdosis von 2 Sprühstößen (jeweils 50 µg) pro Nasenloch 1-mal täglich (Gesamttagesdosis 200 µg) gemäß der Fachinformation [11]. Die obere Grenze des Verbrauchs leitet der pU daraus ab, dass nach 5 bis 6 Wochen bei nicht angemessener Kontrolle der Symptome die Dosis auf 2 Sprühstöße (jeweils 50 µg) pro Nasenloch 2-mal (Gesamttagesdosis 400 µg) täglich erhöht werden kann [11]. Für die obere Grenze veranschlagt der pU diese erhöhte Dosis für alle Behandlungstage. Dies ist bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass eine Reduktion bis zur niedrigsten möglichen Dosis, durch die eine effektive Verbesserung der Symptome erreicht werden kann, erfolgen sollte [11]. Werden geringere Dosen eingesetzt als vom pU veranschlagt, so sind der entstehende Verbrauch und folglich die Kosten entsprechend geringer.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2025 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Budesonid veranschlagt der pU in der unteren Grenze (64 µg) einen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages, obwohl für das Präparat ein Solitärstatus besteht. Dadurch entstehen höhere Arzneimittelkosten als vom pU veranschlagt.

Der pU stellt für Omalizumab ein Originalpräparat und eine wirtschaftlichere Alternative zu je 150 mg dar. Letztere liegt der Kostenberechnung der Untergrenze zugrunde. Das Originalpräparat ist zusätzlich in der Wirkstärke von 300 mg verfügbar und stellt für die Berechnung der Obergrenze die zweckmäßigere Alternative dar. Hieraus ergibt sich die in der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegte Gesamtspanne der Jahrestherapiekosten. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich niedrigere Arzneimittelkosten ergeben, wenn das wirtschaftlichere Präparat für die Kostenberechnung der Obergrenze zugrunde gelegt wird.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Das ist nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten zu Tezepelumab, Dupilumab, Mepolizumab und Omalizumab jeweils in Kombination mit Budesonid oder Mometasonfuroat bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Bewertung erfolgt jeweils unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Verbrauchs für Budesonid und Mometasonfuroat (siehe Abschnitt II 2.2):

Der pU ermittelt für Tezepelumab als Add-on-Therapie mit Budesonid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 14 443,11 € bis 14 498,17 € und als Add-on-Therapie mit Mometasonfuroat Jahrestherapiekosten in Höhe von 14 418,91 bis 14 540,77 €. Diese sind in der Kombination mit Budesonid in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel (siehe Abschnitt II 2.3) und in der Obergrenze plausibel. Die Jahrestherapiekosten in der Kombination mit Mometasonfuroat sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die Jahrestherapiekosten zu Dupilumab und Mepolizumab jeweils in Kombination mit Mometasonfuroat sind plausibel und in Kombination mit Budesonid in der Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung (siehe Abschnitt II 2.3) und in der Obergrenze plausibel.

Die Jahrestherapiekosten von Omalizumab in Kombination mit Budesonid bzw. Mometasonfuroat sind in der Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung (siehe Abschnitt II 2.3) bzw. plausibel. Die entsprechenden Obergrenzen sind unter Berücksichtigung des vom pU zugrunde gelegten Originalpräparates plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich niedrigere Jahrestherapiekosten ergeben, wenn das wirtschaftlichere Präparat von Omalizumab für die für die Kostenberechnung der Obergrenze zugrunde gelegt wird (siehe Abschnitt II 2.3).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Zu bewertende Therapie						
Tezepelumab ^c als Add-on-Therapie mit INCS						
Tezepelumab + Budesonid	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	14 443,11– 14 498,17	0	0	14 443,11– 14 498,17	Die Angaben sind in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel und in der Obergrenze plausibel.
Tezepelumab + Mometasonfuroat		14 418,91– 14 540,77	0	0	14 418,91– 14 540,77	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Dupilumab in Kombination mit INCS						
Dupilumab + Budesonid	siehe oben	16 092,73– 16 147,78	0	0	16 092,73– 16 147,78	Die Angaben sind in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel und in der Obergrenze plausibel.
Dupilumab + Mometasonfuroat		16 068,52– 16 190,38	0	0	16 068,52– 16 190,38	Die Angaben sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Mepolizumab in Kombination mit INCS						
Mepolizumab + Budesonid	siehe oben	16 310,04– 16 365,10	0	0	16 310,04– 16 365,10	Die Angaben sind in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel und in der Obergrenze plausibel.
Mepolizumab + Mometasonfuroat		16 285,84– 16 407,70	0	0	16 285,84– 16 407,70	Die Angaben sind plausibel.
Omalizumab in Kombination mit INCS						
Omalizumab + Budesonid	siehe oben	5262,12– 59 820,74 ^d	0	0	5262,12– 59 820,74 ^d	Die Angaben sind in der Untergrenze in der Größenordnung plausibel und in der Obergrenze unter Berücksichtigung des vom pU zugrunde gelegten Originalpräparates plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich niedrigere Jahrestherapiekosten ergeben, wenn das wirtschaftlichere Präparat von Omalizumab für die Kostenberechnung der Obergrenze zugrunde gelegt wird.
Omalizumab + Mometasonfuroat		5237,92– 59 863,34 ^d	0	0	5237,92– 59 863,34 ^d	Die Angaben sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze unter Berücksichtigung des vom pU zugrunde gelegten Originalpräparates plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich niedrigere Jahrestherapiekosten ergeben, wenn das wirtschaftlichere Präparat von Omalizumab für die Kostenberechnung der Obergrenze zugrunde gelegt wird.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
a. Angaben des pU						
b. Die Bewertung erfolgt jeweils unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Verbrauchs für Budesonid und Mometasonfuroat (siehe Abschnitt II 2.2).						
c. Der pU stellt für Tezepelumab als Add-on-Therapie analog zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Kombination mit INCS (Budesonid und Mometasonfuroat) dar.						
d. Dargestellt ist die größte Spanne von Omalizumab in Kombination mit INCS.						
CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; INCS: intranasales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemisches Kortikosteroid						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt korrekt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1]. Einen konkreten Versorgungsanteil nennt er jedoch nicht. Des Weiteren wird laut pU Tezepelumab überwiegend ambulant eingesetzt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Der Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Tezspire 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Tezspire 210 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 10.2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi-Aventis Deutschland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dupilumab (Dupixent) Modul 3D. 2019.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 890 Dupilumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020.
4. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) [Stand: Oktober 2025]. 2025.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2024. 2025.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2022. Bevölkerungsstand zum 31.12.2024. 2025.
7. GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mepolizumab (Nucala) Modul 4 A. 2021.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1306 Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen). 2020.
10. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Omlyclo 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Omlyclo 150 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: August 2025]. 2025.
11. Cipla Europe. Fachinformation. Mometasonfuroat Cipla 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juni 2019]. 2019.
12. GlaxoSmithKline. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze, Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Juni 2024]. 2024.
13. Hexal. Fachinformation. Budes Nasenspray 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension [Stand: Juli 2017]. 2017.

14. Hexal. Fachinformation. Budes 32 Mikrogramm/Sprühstoß; Budes 64 Mikrogramm/Sprühstoß [Stand: November 2024]. 2024.

15. Novartis Europharm. Fachinformation Xolair 150 mg und 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen [Stand: Mai 2025]. 2025.

16. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: November 2024]. 2024.