Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Mepolizumab (D-746)

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 16
4. Verfahrensablauf ... 16
5. Beschluss ... 18
6. Anhang ... 22
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 22

B. Bewertungsverfahren ... 26

1. Bewertungsgrundlagen ... 26
2. Bewertungsentscheidung ... 26
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 26
2.2 Nutzenbewertung ... 26

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 27

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 34
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 35

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 35
5.2 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH 133
5.3 Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH 140
5.4 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) . 145
5.5 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) 163
5.6 Stellungnahme des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) 167

D. Anlagen 172

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 172
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 190

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Mepolizumab (Nucala) wurde am 1. Februar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. November 2021 hat Mepolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. November 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Mepolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Mepolizumab (D-746) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Mepolizumab (D-746) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mepolizumab (D-746) (Nucala) gemäß Fachinformation

Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

<u>Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab:

- Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

[1] Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet für die Behandlung der CRSwNP sind Kortikosteroide zugelassen: die Wirkstoffe Budesonid und Mometasonfuroat als intranasale (topische) Kortikosteroide (INCS) sowie (orale) Kortikosteroide (OCS). Für die kurzzeitige Bedarfsintervention sind von der Zulassung Antibiotika und Analgetika umfasst. Darüber hinaus sind für die Behandlung der CRSwNP die Biologika Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab zugelassen.

zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt in dem Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Operative Maßnahmen stellen einen Bedarfseingriff dar.

zu 3. Zur chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP) liegt für Dupilumab ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 14. Mai 2020 vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz eine positive Empfehlung für INCS ableiten. INCS sind sowohl einer Behandlung mit Placebo als auch „*no treatment*“ überlegen. Es handelt sich bei der CRSwNP um eine chronische Erkrankung mit einem fluktuierenden Verlauf. Patienten, bei denen frühere Therapien mit systemischen Kortikosteroiden und/oder eine Operation versagten oder die eine entsprechende Kontraindikation oder Nicht-Eignung haben, sind zum Zeitpunkt der Initiierung einer Mepolizumab-Behandlung für eine medikamentöse Therapie mit INCS grundsätzlich geeignet, während alleinige invasive

Behandlungsoptionen eher im Einzelfall bei Bedarf eine Option darstellen. Auch der Einsatz von Kochsalznasenspülungen wird evidenzbasiert empfohlen.

OCS sind in dem hier relevanten Anwendungsgebiet zwar zugelassen, jedoch ist die Evidenz für die Langzeitanwendung von OCS zur Standard-/Erhaltungstherapie der nasalen Polypen – insbesondere über eine Schubtherapie hinaus – als eher gering anzusehen; einheitlich positive Empfehlungen für eine OCS-Langzeitanwendung liegen auf Basis der aggregierten Evidenz nicht vor. Viel mehr kommen nationale wie internationale Leitlinien zu dem Ergebnis, dass systemische Glukokortikoide lediglich als „Schubtherapie" in Begleitung mit einer INCS-Erhaltungstherapie in Betracht zu ziehen seien. Antibiotika sowie Analgetika werden nicht als Standard- oder Erhaltungstherapie erachtet, da diese ausschließlich für eine kurzzeitige Bedarfsbehandlung (im Falle von Komplikationen, Infektionen) indiziert sind. Aus diesen Erwägungen heraus wird seitens des G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie weitere unterstützende Maßnahmen (z.B. Nasenspülungen) sowie eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Glukokortikoide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten.

Im Anwendungsgebiet der CRSwNP ist seit Oktober 2019 mit Dupilumab ein erstes Biologikum zugelassen; die Zulassung von Omalizumab folgte im Juli 2020. Mit Beschluss im Mai 2020 leitete der G-BA für Dupilumab gegenüber der Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (hier Mometasonfuroat) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, während Omalizumab keine frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V durchlief. Hochwertige Leitlinien liegen derzeit ausschließlich zum Stand aus dem Jahr 2020 vor (EPOS 2020[2]). Auch wenn der Stellenwert von Dupilumab und Omalizumab in der hier zu bewertenden Indikation für Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, mangels aktueller Leitlinien nicht abschließend beurteilt werden kann, so lässt sich unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz auf Basis von systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien, der vergleichenden Nutzenbewertung von Dupilumab gegenüber intranasalem Mometasonfuroat sowie der schriftlichen und mündlichen Äußerungen der Fachgesellschaften für Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, insgesamt eine Weiterentwicklung im Therapiealgorithmus der schweren, nicht ausreichend kontrollierten CRSwNP ableiten.

<u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u>

Für das Patientenkollektiv mit schwerer CRSwNP, das mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist auf Basis der aggregierten Evidenz zum jetzigen Zeitpunkt die hinreichend sichere Empfehlung für eine Add-On-Therapie mit Dupilumab oder Omalizumab abzuleiten. Auf Basis der im Verfahren vorgetragenen schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der Fachgesellschaften wird abgeleitet, dass für dieses Patientenkollektiv aufgrund der Schwere der Erkrankung oder des Erkrankungsverlaufs mit häufigen Rezidiven eine alleinige Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht länger in Frage kommt. Somit umfasst

[2] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology 2020;58(Suppl 29):1-464.

das Anwendungsgebiet für das Biologikum Mepolizumab diejenigen Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit Biologika grundsätzlich angezeigt ist.
Zusammenfassend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte und vor dem Hintergrund des beträchtlichen Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der bis dato als Therapiestandard geltenden Basistherapie mit intranasalen Kortikosteroiden es als zweckmäßig erachtet wird, zum jetzigen Zeitpunkt die zweckmäßige Vergleichstherapie anzupassen. Für Omalizumab liegen ebenfalls hochwertige RCTs aus der Zulassung vor, deren Ergebnisse in Kombination mit der vorliegenden, aggregierten Evidenz den Einsatz von Omalizumab in der hier zu bewertenden Indikation zum jetzigen Zeitpunkt stützen. In der Gesamtschau kommt der GBA zu dem Ergebnis, dass für Mepolizumab als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat), als zweckmäßig erachtet wird. Die genannten Optionen Dupilumab und Omalizumab werden für die Zusatztherapie als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen; innerhalb der intranasalen Kortikosteroide sind Budesonid und Mometasonfuroat gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mepolizumab (D-746) wie folgt bewertet:

<u>Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann</u>

Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist der Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

<u>Begründung:</u>

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie SYNAPSE mit Auswertungen zu Woche 52 vorgelegt.

Bei der Studie SYNAPSE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit mindestens zwei seit ≥ 12 Wochen anhaltenden Symptomen der chronischen Rhinosinusitis mit rezidivierenden bilateralen Nasenpolypen und mindestens einer

Nasenpolypen-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre vor Studieneinschluss. Die eingeschlossenen Erwachsenen mussten zudem eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) vor Screening aufweisen.

In die Studie SYNAPSE wurden insgesamt 414 Patientinnen und Patienten[3] randomisiert (1:1) einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 206) oder Placebo (N = 201) zugeteilt. Primäre Endpunkte waren die mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49-52 und die Veränderung des Nasenpolypenscores zu Woche 52. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse in der schweren CRSwNP erachtet der GBA es als angemessen, mit vorliegendem Beschluss die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern (siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). Gemäß dieser Änderung stellt für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Mepolizumab die alleinige Basistherapie mit INCS nicht länger die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ist daher für die vorliegende Bewertung nicht länger relevant. Da die Studie SYNAPSE keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert, kann die Studie folglich nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Mepolizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie SYNAPSE (Auswertungen ohne Ersetzungsstrategie unter Berücksichtigung des IQWiG-Addendums) nachfolgend ergänzend dargestellt, da diese einen Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat zeigen:

Mortalität

In der Studie SYNAPSE traten bis Woche 52 keine Todesfälle auf.

Morbidität

Für die Endpunkte zur Symptomatik (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben über eine visuelle Analogskala (VAS)) zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (nasale Obstruktion VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; nasaler Ausfluss VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; Verlust des Geruchssinns VAS: RR 0,73 [95 %-KI 0,57; 0,95] p-Wert = 0,007).

Auch für den Endpunkt SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis) lässt sich für dem Anteil der Patient:innen mit einer relevanten Verbesserung

[3] Von den 414 randomisierten Patientinnen und Patienten wurden 7 irrtümlich randomisiert und nachträglich ausgeschlossen.

des Gesamtscores um ≥ 16,5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ableiten (RR 0,80 [95 %-KI 0,69; 0,93] p-Wert < 0,001).

Für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung zeigt sich in der Studie SYNAPSE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Die Vermeidung insbesondere von wiederholten Operationen der Nasenpolypen nach einer initialen Operation stellt u.a. aufgrund eingriffsspezifischer Komplikationen ein zentrales Therapieziel dar. In der vorliegenden Indikation handelt es sich bei dem Endpunkt der Nasenpolypen-Operationen (NP-OP) grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Eignung der in der vorliegenden Studie vorgenommenen Operationalisierung des Endpunktes.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des SF-36 erhoben. Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Für den SF-36 zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 9,4 Punkte (PCS) bzw. ≥ 9,6 Punkte (MCS) (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (PCS: RR 0,55 [95 %-KI 0,39; 0,76] p-Wert < 0,001; MCS: RR 0,68 [95 %-KI 0,47; 0,99] p-Wert = 0,03).

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte UE, SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Mepolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die

mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, direkt-vergleichenden Studie SYNAPSE mit Auswertungen zu Woche 52 vorgelegt. Im Dossier leitet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie des intranasalen Kortikosteroids Mometasonfuroat ab.

Der G-BA erachtet es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen (siehe auch 2.1.2 „Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber einer Therapie mit Dupilumab oder Omalizumab für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, treffen zu können.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Mepolizumab mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Dezember 2022 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Mepolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mepolizumab vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Mepolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Mepolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet

lautet: „als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“.

Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, hat der GBA Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Mit dem Dossier wurden allerdings für die Bewertung des Zusatznutzens der Add-On-Therapie mit Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat), keine vergleichenden Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der Nutzenbewertung eignen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt und der Beschluss bis 1. Dezember 2022 befristet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten aus dem vorangegangenen Beschluss des G-BA im Indikationsgebiet CRSwNP aus dem Jahr 2020[4] zugrunde gelegt. Wie bereits im vorangegangenen Beschluss in der CRSwNP ausgeführt, sind die angegebenen Patientenzahlen jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer sich einerseits auf Patienten mit bereits erfolgter Verordnung von INCS beschränkt und andererseits einen zeitlichen Abstand von 4 Quartalen zwischen der letzten dokumentierten Diagnose und einer vorherigen Nasennebenhöhlenoperation zu Grunde legt. Es liegt in der Gesamtschau eine Unterschätzung vor.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nucala (Wirkstoff: Mepolizumab (D-746)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Februar 2022):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf

[4] Beschluss des GBA nach § 35a SGB V vom 14. Mai 2020 für den Wirkstoff Dupilumab.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mepolizumab (D-746) sollte durch in der Therapie von CRSwNP erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, können alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Behandlungsdauer:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
intranasale Kortikosteroide				
Budesonid	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Mometason	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dupilumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Omalizumab	Kontinuierlich, alle 14 Tage – alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
intranasale Kortikosteroide				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Budesonid	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Mometason	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung des Verbrauchs für Omalizumab wurden Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)[5].

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungs-tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13,0	13,0 x 100 mg

[5] Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: http://www.gbe-bund.de/

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungs-tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
intranasale Kortikosteroide					
Budesonid	0,1 mg – 0,2 mg	0,2 mg – 0,4 mg	4 x 0,05 mg – 8 x 0,05 mg	365	1460 Hübe à 0,05 mg – 2920 Hübe à 0,05 mg
Mometason	0,1 mg – 0,4 mg	0,1 mg – 0,4 mg	2 x 0,05 mg – 8 x 0,05 mg	365	730 Hübe à 0,05 mg – 2920 Hübe à 0,05 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
Omalizumab	150 mg – 600 mg	150 mg – 600 mg	1 x 150 mg – 4 x 150 mg	13,0 – 26,1	13,0 x 150 mg – 104,4 x 150 mg
intranasale Kortikosteroide					
Budesonid	0,1 mg – 0,2 mg	0,2 mg - 0,4 mg	4 x 0,05 mg – 8 x 0,05 mg	365	1460 Hübe à 0,05 mg – 2920 Hübe à 0,05 mg
Mometason	0,1 mg – 0,4 mg	0,1 mg - 0,4 mg	2 x 0,05 mg – 8 x 0,05 mg	365	730 Hübe à 0,05 mg – 2920 Hübe à 0,05 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3.731,89 €	1,77 €	0,00 €	3.730,12 €
Budesonid 0,05 mg[6]	2 NDS (2 x 200 ED)	30,83 €	1,77 €	1,55 €	27,51 €
Mometason 0,05 mg[6]	2 NAS (2 x 140 Hübe)	26,30 €	1,77 €	1,19 €	23,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4.337,25 €	1,77 €	244,41 €	4.091,07 €
Omalizumab 150 mg	10 IFE	5 019,23 €	1,77 €	283,36 €	4 734,10 €
Budesonid 0,05 mg[6]	2 NDS (2 x 200 ED)	30,83 €	1,77 €	1,55 €	27,51 €
Mometason 0,05 mg[6]	2 NAS (2 x 140 Hübe)	26,30 €	1,77 €	1,19 €	23,34 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung, NDS = Nasendosierspray, NAS = Nasenspray					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

[6] Festbetrag

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mepolizumab (D-746) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Mepolizumab (D-746) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Mit Schreiben vom 12. April 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. April 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. April 2022 3. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Mepolizumab (D-746) (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. März 2022 (BAnz AT 10.06.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Mepolizumab (D-746) gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Mepolizumab (D-746)

Beschluss vom: 19. Mai 2022
In Kraft getreten am: 19. Mai 2022
BAnz AT 22.06.2022 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mepolizumab (D-746) als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten[7]:

Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

[7] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-150) und dem Addendum (A22-42), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

ca. 10 500 – 12 600 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nucala (Wirkstoff: Mepolizumab (D-746)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Februar 2022):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mepolizumab (D-746) sollte durch in der Therapie von CRSwNP erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, können alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	16 163,85 €
intranasale Kortikosteroide	60,85 € – 243,40 €
Gesamt	16 224,70 € – 16 407,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dupilumab	17 796,15 €
intranasale Kortikosteroide	60,85 € – 243,40 €
Gesamt	17 857,00 € – 18 039,55 €
Omalizumab	6 154,33 € – 49 424,00 €
intranasale Kortikosteroide	60,85 € – 243,40 €
Gesamt	6 215,18 € – 49 667,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2022 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Mittwoch, 22. Juni 2022
BAnz AT 22.06.2022 B5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. März 2022 (BAnz AT 10.06.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Mepolizumab gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Mepolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2021):

Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   – Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mepolizumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

   Zusatznutzen ist nicht belegt

   Studienergebnisse nach Endpunkten*:

   Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

   Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-150) und dem Addendum (A22-42), sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

   Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

   ca. 10 500 bis 12 600 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

   Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nucala (Wirkstoff: Mepolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Februar 2022):

   https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf

   Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mepolizumab sollte durch in der Therapie von CRSwNP erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

   Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, können alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

4. Therapiekosten

   Jahrestherapiekosten:

   Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	16 163,85 €
intranasale Kortikosteroide	60,85 € – 243,40 €
Gesamt	16 224,70 € – 16 407,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dupilumab	17 796,15 €
intranasale Kortikosteroide	60,85 € – 243,40 €
Gesamt	17 857,00 € – 18 039,55 €
Omalizumab	6 154,33 € – 49 424,00 €
intranasale Kortikosteroide	60,85 € – 243,40 €
Gesamt	6 215,18 € – 49 667,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2022 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Mepolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. April 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mepolizumab
- **Handelsname:** Nucala
- **Therapeutisches Gebiet:** Rhinosinusitis (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-746)

Modul 1
(pdf 677,17 kB)

Modul 2
(pdf 781,88 kB)

Modul 3A
(pdf 1,05 MB)

Modul 4A
(pdf 4,19 MB)

Modul 4A Anhang 4-G
(pdf 4,17 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 3,15 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Mepolizumab (Nucala®)

Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können

- eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Stand der Information: Juli 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(pdf 796,31 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
- Mündliche Anhörung: 11.04.2022

Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mepolizumab - 2021-12-01-D-746*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.02.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.12.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. April 2022 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Mepolizumab (D-746)

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.03.2022
AstraZeneca GmbH	21.03.2022
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	22.03.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer	22.03.2022
Prof. Klimek & Dr. Chaker, Ärzteverband Deutscher Allergologen	30.03.2022 (verfristet)
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Diessel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Renninger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Weihing	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Wernitz	nein	ja	nein	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Herr Long Dang	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Surmund	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Sanofi Aventis Deutschland GmbH						
Frau Dr. Atenhan	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Azabdaftari	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Herr Dr. Luckhaupt	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Klimek & Dr. Chaker, Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)						
Herr Prof. Dr. Klimek	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr PD Dr. Chaker	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Reiter	nein	ja	ja	ja	-	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab / Nucala
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 01.03.2022 veröffentlichten Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Mepolizumab nachfolgend Stellung. Diese Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet A, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP). Mepolizumab ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann ([1]GSK, 2021;[2]GSK, 2021). Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS, Budesonid oder Mometasonfuroat). **<u>Zusammenfassung</u>** **Nasenpolypenoperationen wurden nicht vorenthalten noch verzögert** Bei allen Patient*innen der SYNAPSE-Studie wurde vor Einschluss in die Studie bereits mindestens einmal eine Nasenpolypenoperation durchgeführt. 60% der Patient*innen im Mepolizumabarm und 48% im Kontrollarm hatten dabei bereits zwei oder mehr Operationen und 36% im Mepolizumabarm und 25% im Kontrollarm sogar ≥3 Operationen ([3]Han, et al., 2021).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, hat der GBA Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei allen Patient*innen der SYNAPSE-Studie bestand zum Einschluss in die Studie gemäß den Einschlusskriterien die Indikation zur Operation der Nasenpolypen. Unter Berücksichtigung der bereits erfolgten Operation(en) haben sich die Patient*innen jedoch - nach Kenntnisnahme und Aufklärung über die Studie und Bestätigung der Eignung durch die Prüfärzt*innen - bewusst gegen eine akute Operation und für die Erprobung des innovativen Arzneimittels Mepolizumab entschieden. Im Rahmen der Studie konnte bei Bedarf jederzeit eine Operation durchgeführt werden. Operationen wurden somit weder hinausgezögert noch vorenthalten. Ein Ziel der SYNAPSE-Studie lag darin, zu untersuchen, ob durch Mepolizumab die Anzahl von Nasenpolypenoperationen reduziert, und die Zeit bis zur nächsten Operation verlängert werden kann. Beide Ziele wurden in der Studie erreicht. Die Tatsache, dass ggf. geplante Operationen auf Grund der Studienteilnahme abgesagt wurden, stellt damit keine Verzerrung dar, sondern ergibt sich folgerichtig und zwangsläufig aus dem Studiendesign. Es besteht damit keine Beeinflussung der Aussagesicherheit der SYNAPSE-Studie. **Alle Patient*innen mit Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD) wurden im Rahmen der SYNAPSE-Studie adäquat behandelt** Hervorzuheben ist, dass für die Anwendung einer adaptiven Desaktivierung mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Zielpopulation von Mepolizumab keine belastbare Evidenz existiert. Neben der fehlenden Evidenz sprechen drei weitere Argumente gegen diese Therapieform: derzeit gibt es für die Durchführung kein zugelassenes Präparat, eine Verordnungsfähigkeit ist nicht gegeben und es besteht ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil. Diese Therapie ist somit in der Versorgungspraxis	Mit dem Dossier wurden allerdings für die Bewertung des Zusatznutzens der Add-On-Therapie mit Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat), keine vergleichenden Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der Nutzenbewertung eignen. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt und der Beschluss bis 1. Dezember 2022 befristet. Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in Deutschland eine Rarität. Die Empfehlung für eine ASS-Desaktivierung erscheint veraltet und der Tatsache geschuldet, dass es zum Zeitpunkt der Empfehlung noch keine medikamentöse systemischen Alternativen gab. **Die im Dossier gewählte Ersetzungsstrategie ermöglicht eine Quantifizierung des Zusatznutzens** Die Unabwendbarkeit einer Nasenpolypenoperation bedeutet das Versagen der konservativen Therapie. Eines der Hauptziele der SYNAPSE-Studie war daher die Vermeidung von Nasenpolypenoperationen. Zur Feststellung der Wirksamkeit von Mepolizumab gegenüber der Standardtherapie sind die nach einer Nasenpolypenoperation erhobenen Daten deshalb nicht relevant. Um eine Quantifizierung des Behandlungseffekts von Mepolizumab gegenüber der Standardtherapie vornehmen zu können und die Vermischung von Effekten zu vermeiden, müssen die Daten nach der Operation ersetzt werden. Mit der im Dossier gewählten Ersetzungsstrategie (Ersetzung von verzerrten beobachteten Werten durch die schlechtestmöglichen Werte) wird das Versagen der konservativen Therapie durch die Nasenpolypenoperation adäquat widergespiegelt und ermöglicht so eine Quantifizierung des Behandlungseffekts sowie eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT. **Alle erhobenen Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit haben Patientenrelevanz**	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neben den durch das IQWiG als patientenrelevant anerkannten Endpunkten sind aus Sicht von GSK auch folgende Endpunkte patientenrelevant: Nasenpolypenscore, VAS Symptom Gesamtscore, Nasenpolypenoperation und Reduktion von SCS, Zeit bis zur Nasenpolypenoperation, Reduktion von Antibiotika, Asthma Exazerbationen, ACQ-5, UPSIT, WPAI, UEs, UEs von besonderem Interesse. Die Patientenrelevanz des VAS Symptom-Gesamtscores, der Nasenpolypenoperation sowie der Asthma-Kontrolle kann wie folgt kurz zusammengefasst werden: Der VAS Symptom-Gesamtscore ist medizinisch gesehen keine mathematische Summe der VAS Einzelsymptom-Scores, sondern gibt das gesamte gesundheitliche Befinden des Patienten wieder. Dies zu berücksichtigen ist vor allem bei dem Patient*innenkollektiv der SYNAPSE-Studie wichtig, da alle Patient*innen voroperiert waren und bei Studieneinschluss die Indikation zur erneuten Operation bestand. Es handelt sich also um besonders schwer erkrankte Patient*innen. Die Vermeidung jeder einzelnen Nasenpolypenoperation ist für Patient*innen mit CRSwNP relevant. Neben den erheblichen Risiken und den teils schweren Komplikationen, wirken Nasenpolypenoperationen aufgrund der zu Grunde liegenden Inflammation meist nicht kurativ und befreien Patient*innen auch meist nicht dauerhaft von ihren Beschwerden. Die Rezidivraten sind sehr hoch, weshalb ein großer Bedarf an innovativen Therapien wie Mepolizumab besteht, um die Symptome und die Lebensqualität von Patient*innen mit CRSwNP zu verbessern. Zusätzlich wird der Bedarf an oralen Kortikosteroiden und Operationen verringert. Sowohl die	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nasenpolypenoperation selbst als auch die Folgen einer solchen Operation stellen für die Patient*innen einen erheblichen Eingriff in ihr Leben dar. Der Arbeitsalltag und das Familienleben sind massiv beeinträchtigt, was sich entsprechend auf die Lebensqualität der Patient*innen negativ auswirkt. Durch die Verhinderung von Nasenpolypenoperationen verbessert sich somit die Lebensqualität von Patient*innen mit schwerer CRSwNP erheblich. Die im Dossier dargestellte Analyse des Endpunktes „Zeit bis zur Nasenpolypenoperation“ wird von der verwendeten Ersetzungsstrategie nicht beeinflusst. Aufgrund der starken Korrelation zwischen CRSwNP und Asthma spielt auch die Asthmakontrolle in der Betrachtung des gesamten Krankheitsbilds der Patient*innen mit CRSwNP eine wichtige Rolle. Die Verbesserung der Asthmakontrolle stellt für die Patient*innen somit eine relevante Symptomverbesserung dar. **Fazit:** Auf Basis der vorgelegten Evidenz der SYNAPSE-Studie zu den betrachteten Endpunkten und den hier von GSK dargelegten Argumenten zur Nutzenbewertung des IQWiG, kann aus Sicht von GSK, ein quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet werden – dabei handelt es sich um einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT INCS.	
<u>Hintergrund und Inhalt der Stellungnahme</u> Am 01.03.2022 wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die IQWiG	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertungen (IQWiG Bericht Nr. 1301, 1302, 1306) zu Mepolizumab (Handelsname Nucala) veröffentlicht ([4]IQWiG, 2022;[5]IQWiG, 2022;[6]IQWiG, 2022). Mepolizumab ist bereits seit dem 02.12.2015 als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, sowie seit dem 27.08.2018 im selben Indikationsgebiet auch für Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren, zugelassen. Am 12.11.2021 wurde Mepolizumab zudem in folgenden drei Indikationserweiterungen zugelassen ([1]GSK, 2021;[2]GSK, 2021): • Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. • Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). • Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1). GSK reichte daraufhin am 24.11.2021 für den Wirkstoff Mepolizumab drei Dossiers zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für die Indikationen CRswNP, EGPA und HES beim G-BA ein. Die Verfahren	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
starteten am 01.12.2021 (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-746, 2021-12-01-D-747, 2021-12-01-D-748). Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die IQWiG Nutzenbewertung zur Indikation CRSwNP ([6]IQWiG, 2022). Der Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab in der Indikation CRSwNP wurde die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie 205687 (SYNAPSE) zugrunde gelegt. Die Studie beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen. Die vorliegende Stellungnahme von GSK bezieht sich im allgemeinen Teil auf das Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab zur Behandlung von Patient*innen mit CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung hinsichtlich folgender Themen: (1) **Notwendigkeit einer Nasenpolypenoperation zu Studienbeginn** (2) **Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung** (3) **Ersetzungsstrategie** (4) **Patientenrelevanz der Endpunkte** (5) **Verzerrungspotenzial der Endpunktkategorie Morbidität**	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(6) **Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)]** (7) **Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (SNOT-22)** (8) **Subgruppenanalysen** (9) **Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation** (10) **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**	
Gesamtbewertung des Zusatznutzens CRSwNP ist typischerweise durch eine eosinophile Inflammation gekennzeichnet, die durch eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen im Gewebe oder im Blutkreislauf ausgelöst wird ([7]Hall, et al., 2020;[8]Tomassen, et al., 2016). Zudem nimmt IL-5 eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der schweren klinischen Symptome ein ([9]Sun, et al., 2017). Aufgrund der Chronizität der CRSwNP, einhergehend mit andauernden stark belastenden Symptomen, beeinträchtigter Lebensqualität und der Rezidive, die trotz medikamentöser Therapie und operativen Eingriffen auftreten, besteht der Bedarf für gezielte Therapien, die die bei der CRSwNP zugrunde liegende Inflammation beeinflussen ([10]Bachert, et al., 2021;[11]Kim, et al., 2020). Durch die Bindung des IL-5, das entscheidende Schlüsselenzym der bei der CRSwNP zugrunde liegenden Inflammation, wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen vermindert ([12]EMA, 2021). Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder	Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist der Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Begründung:</u> Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie SYNAPSE mit Auswertungen zu Woche 52 vorgelegt. Bei der Studie SYNAPSE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat. Eingeschlossen

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, wird im Vergleich zur ZVT (INCS) anhand der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 205687 (SYNAPSE) auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt. Die Studienergebnisse zeigten zahlreiche positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte von Mepolizumab auf folgende patientenrelevante Endpunkte: Verbesserung des Nasenpolypenscores, der nasalen Obstruktion und des Geruchssinns, Reduktion des nasalen Ausflusses, des Schleims im Rachenraum, des Schmerz/ Druckgefühls im Gesichtsbereich sowie die Verringerung von Nasenpolypenoperationen und der SCS-Gabe und der Verlängerung der Zeit bis zu einer Nasenpolypenoperation. Weiterhin wurden zum Teil erhebliche positive Effekte auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 und dem WPAI, beobachtet. Darüber hinaus wies Mepolizumab ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit zu Placebo. Das bekannte sehr gute Sicherheitsprofil von Mepolizumab wurde somit erneut bestätigt. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patient*innen. Vor Zulassung der Biologika existierten für CRSwNP-Patient*innen, die unter einer medikamentösen Behandlung und/oder chirurgischen Sanierung bislang weiterhin unter wiederholten rezidivierenden Polypen litten, keine ausreichende Symptomkontrolle erreichten und	wurden Erwachsene mit mindestens zwei seit ≥ 12 Wochen anhaltenden Symptomen der chronischen Rhinosinusitis mit rezidivierenden bilateralen Nasenpolypen und mindestens einer Nasenpolypen-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre vor Studieneinschluss. Die eingeschlossenen Erwachsenen mussten zudem eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) vor Screening aufweisen. In die Studie SYNAPSE wurden insgesamt 414 Patientinnen und Patienten[8] randomisiert (1:1) einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 206) oder Placebo (N = 201) zugeteilt. Primäre Endpunkte waren die mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49-52 und die Veränderung des Nasenpolypenscores zu Woche 52. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse in der schweren CRSwNP erachtet der GBA es als angemessen, mit vorliegendem Beschluss die zweckmäßige

[8] Von den 414 randomisierten Patientinnen und Patienten wurden 7 irrtümlich randomisiert und nachträglich ausgeschlossen.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
damit an einer therapierefraktären, unkontrollierten CRSwNP litten, keine therapeutischen Alternativen ([13]Klimek, et al., 2022). Aus Sicht von GSK kann zusammenfassend basierend auf der vorliegenden Evidenz zu den betrachteten Endpunkten ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT INCS abgeleitet werden.	Vergleichstherapie zu ändern (siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). Gemäß dieser Änderung stellt für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Mepolizumab die alleinige Basistherapie mit INCS nicht länger die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ist daher für die vorliegende Bewertung nicht länger relevant. Da die Studie SYNAPSE keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert, kann die Studie folglich nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Mepolizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie SYNAPSE (Auswertungen ohne Ersetzungsstrategie unter Berücksichtigung des IQWiG-Addendums) nachfolgend ergänzend dargestellt, da diese einen Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat zeigen: <u>Mortalität</u> In der Studie SYNAPSE traten bis Woche 52 keine Todesfälle auf. <u>Morbidität</u> Für die Endpunkte zur Symptomatik (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben über eine

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	visuelle Analogskala (VAS)) zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (nasale Obstruktion VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; nasaler Ausfluss VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; Verlust des Geruchssinns VAS: RR 0,73 [95 %-KI 0,57; 0,95] p-Wert = 0,007). Auch für den Endpunkt SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis) lässt sich für dem Anteil der Patient:innen mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 16,5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ableiten (RR 0,80 [95 %-KI 0,69; 0,93] p-Wert < 0,001). Für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung zeigt sich in der Studie SYNAPSE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Vermeidung insbesondere von wiederholten Operationen der Nasenpolypen nach einer initialen Operation stellt u.a. aufgrund eingriffsspezifischer Komplikationen ein zentrales Therapieziel dar. In der vorliegenden Indikation handelt es sich bei dem Endpunkt der Nasenpolypen-Operationen (NP-OP) grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Eignung der in der vorliegenden Studie vorgenommenen Operationalisierung des Endpunktes. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des SF-36 erhoben. Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Für den SF-36 zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 9,4 Punkte (PCS) bzw. ≥ 9,6 Punkte (MCS) (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (PCS: RR 0,55 [95 %-KI 0,39; 0,76] p-Wert < 0,001; MCS: RR 0,68 [95 %-KI 0,47; 0,99] p-Wert = 0,03).

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Nebenwirkungen</u> Für die Endpunkte UE, SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17-18	(1) **Notwendigkeit einer Nasenpolypenoperation zu Studienbeginn** <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> *„Während der 52-wöchigen Behandlungsdauer erhielten insgesamt 46 von 201 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (23 %) sowie 18 Patientinnen und Patienten im Mepolizumabarm (9 %) eine Nasenpolypen-Operation. Dieser Anteil an Patientinnen und Patienten deutet nicht auf einen akut notwendigen operativen Eingriff zum Zeitpunkt des Einschlusses hin. Zudem wird grundsätzlich nicht davon ausgegangen, dass eine notwendige Nasenpolypen-Operation den Patientinnen und Patienten vorenthalten wurde, auch da eine Operation keinen Therapie- oder Studienabbruch zur Folge hatte, sondern die Therapie weitergeführt wurde. Da jedoch unbekannt ist, wie viele Patientinnen und Patienten sich zu Studienbeginn von einer Warteliste für eine Nasenpolypen-Operation nehmen ließen und wie viele geplante Operationen abgesagt wurden, verbleibt dennoch eine Unsicherheit, ob durch den Einschluss in die Studie*	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Vermeidung insbesondere von wiederholten Operationen der Nasenpolypen nach einer initialen Operation stellt u.a. aufgrund eingriffsspezifischer Komplikationen ein zentrales Therapieziel dar. In der vorliegenden Indikation handelt es sich bei dem Endpunkt der Nasenpolypen-Operationen (NP-OP) grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Eignung der in der vorliegenden Studie vorgenommenen Operationalisierung des Endpunktes.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(notwendige) Operationen bei einigen Patientinnen und Patienten ggf. erst verzögert durchgeführt wurden." **Position GSK** Kernaussagen 1. Indikation zur Operation der Nasenpolypen lag gemäß Einschlusskriterien der SYNAPSE-Studie vor 2. Bewusste Entscheidung der Studienteilnehmer*innen für die neue Therapieoption Mepolizumab 3. Studienteilnehmer*innen hatten jederzeit während der Studie die Möglichkeit zur Nasenpolypenoperation 4. Eine „notwendige" Operation wäre nur schon aus ethischen Gründen nicht hinausgezögert worden. 5. Ein originäres Ziel der Studie lag darin, die Zeit bis zur nächsten Nasenpolypenoperation sowie die Anzahl an Operationen zu reduzieren *A.* Nasenpolypenoperationen sind invasive Eingriffe, die in Intubationsnarkose – mit allen damit verbundene Risiken – überwiegend stationär erfolgen müssen. Es können eingriffsspezifische Komplikationen wie Blutungen bis zur	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Perforation des Schädelknochens mit nachfolgender, potenziell tödlicher Meningitis vorkommen. Die Nase ist regelhaft massiv geschwollen, die Patient*innen müssen stationär verweilen und sind derweil arbeitsunfähig und auch die sozialen Interaktionsmöglichkeiten sind dadurch eingeschränkt. **Indikation zur Operation der Nasenpolypen lag gemäß Einschlusskriterien der SYNAPSE-Studie vor** CRSwNP ist eine chronische Erkrankung mit einer hohen Anzahl an Rezidiven trotz vorangegangener Operation ([13]Klimek, et al., 2022). Die Krankheitsdauer betrug bei Einschluss durchschnittlich 11,5 Jahre im Mepolizumabarm und 11,4 Jahre im Kontrollarm. Bei allen Patient*innen der SYNAPSE-Studie wurde vor Einschluss in die Studie bereits mindestens einmal eine Nasenpolypenoperation durchgeführt. 60% der Patient*innen im Mepolizumabarm und 48% im Kontrollarm hatten sogar bereits zwei oder mehr Operationen und 36% im Mepolizumabarm und 25% im Kontrollarm ≥3 Operationen ([3]Han, et al., 2021). Ein Einschlusskriterium der SYNAPSE-Studie war, dass alle Patient*innen nicht nur voroperiert waren, sondern zum Zeitpunkt des Einschlusses sogar die Notwendigkeit einer erneuten Operation bestand, definiert als VAS-Symptom-	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtscore >7 und einem endoskopischen Nasenpolypenscore ≥5 und das trotz der medikamentösen Standardtherapie. Demnach lag bei allen Patient*innen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie grundsätzlich die Indikation einer erneuten Nasenpolypenoperation vor. Dies bildet das Anwendungsgebiet von Mepolizumab (schwere CRSwNP) adäquat ab. **Bewusste Entscheidung der Studienteilnehmer*innen für die neue Therapieoption Mepolizumab** Dadurch, dass alle Patient*innen bereits mindestens einmal voroperiert waren, sind ihnen der Ablauf und die Risiken einer solchen Operation hinlänglich bekannt. Mit der Studie haben die Patient*innen die Möglichkeit auf die innovative, zielgerichtete Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Mepolizumab. Die Patient*innen haben sich mit der Teilnahme an der Studie ganz bewusst gegen eine erneute Operation und aktiv für einen medikamentösen Ansatz entschieden. Sie sind dabei auch das Risiko eingegangen, eventuell nur die Kontrolltherapie (INCS + Placebo) zu erhalten. Alle Patient*innen wurden über diese wichtigen Zusammenhänge und über die Möglichkeit zur erneuten Operation während der Studie durch die Studienärzte umfassend aufgeklärt. In der Einverständniserklärung wird	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	explizit auf diesen Umstand hingewiesen: „Bei der Aufnahme in die Studie wird erwartet, dass bei Ihnen schwere beidseitige Nasenpolypen in einem Ausmaß vorliegen, dass eine Operation erforderlich wäre, obwohl Sie die empfohlene übliche Behandlung für Nasenpolypen erhalten“ ([14]GSK, 2017). Die Patient*innen haben sich demnach bewusst für eine medikamentöse Therapie bei bestehender OP-Indikation entschieden. **Studienteilnehmer*innen hatten jederzeit während der Studie die Möglichkeit zur Nasenpolypenoperation** Da in der SYNPASE-Studie auch eine Prä-Screening-Phase enthalten war, hatten die Patient*innen bis zu 14 Tage Zeit, ihre Entscheidung zu überdenken. Daher handelte es sich auch bereits um ein vorselektiertes Patient*innenkollektiv. Den Patient*innen wurde eine notwendige Operation weder vorenthalten noch wurde eine notwendige Operation aktiv hinausgezögert. Zwar wurde gemäß dem Studienprotokoll nach einer aktuellen Operation bzw. einer geplanten Operation gefragt [Assessment of Surgery (actual and waiting list)], der Begriff „Warteliste“ ist hier jedoch irreführend. Nasenpolypenoperationen sind Standardeingriffe, die flächendeckend nicht nur in Universitätskliniken, sondern auch in Krankenhäusern der Schwerpunktversorgung zeitnah	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durchgeführt werden. Die Absage geplanter Operationen war notwendig, um die Patient*innen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hinsichtlich der zu erhebenden Endpunkte zu Nasenpolypenoperationen (Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation nach Randomisierung) zu standardisieren und eine unverzerrte Analyse zu ermöglichen. Alle Teilnehmer*innen der Studie hätten aber statt des medikamentösen Ansatzes zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses den Weg der Operation zeitnah wählen können. **Eine „notwendige" Operation wäre nur schon aus ethischen Gründen nicht hinausgezögert worden.** Dass die Patient*innen sich aktiv gegen die Operation und für den konservativen Weg entschieden haben, geht auch eindeutig aus den Ausschlusskriterien der Studie hervor, denn ein Ausschlusskriterium lautete: „Not willing to be removed from a waiting list for NP surgery (if on one) or have preplanned surgery date cancelled if randomized. A waiting list is a list of patients waiting for a non-emergency or elective surgical procedure ". Die Frage nach „Wartelisten" bei den Studienvisiten gemäß Protokoll ist so zu interpretieren, ob zum aktuellen Zeitpunkt eine (zeitnah verfügbare) Operation geplant ist. Dem Patient*innenkollektiv der SYNAPSE-Studie	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde bei Nichtansprechen auf die Therapie – vor allem im Kontrollarm – schon aus ethischen Gründen eine Operation nicht vorenthalten. Eine „Verzögerung" einer Operation war zudem auch deshalb nicht gegeben, da zu jeder Zeit nach Randomisierung die Patient*innen ihre Teilnahme beenden und / oder sich operieren lassen konnten. Die Durchführung einer Operation war gemäß des Studienprotokolls zulässig. **Ein originäres Ziel der Studie lag darin, die Zeit bis zur nächsten Nasenpolypenoperation sowie die Anzahl an Operationen zu reduzieren** Darüber hinaus war es ein originäres wichtiges Ziel der SYNPASE-Studie zu zeigen, dass bei Patient*innen mit Notwendigkeit für eine Operation Mepolizumab wirksam ist (erster sekundärer Endpunkt „*To evaluate the impact on actual nasal surgery of 100mg mepolizumab compared to placebo*") und damit Operationen verhindert werden können bzw. die Zeit zur Operation verlängert werden kann. Dies wird auch dadurch verdeutlicht, dass bereits in der Phase-II-Studie der Anteil der Patient*innen, die nach 25 Wochen keine Operation mehr benötigten, der primäre Endpunkt war ([15]Bachert, et al., 2017). Der Anteil der Patient*innen, die bis zum Studienende keine Operation benötigten, wurde auch in der SYNAPSE-Studie als sekundärer	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt erhoben. Da es sich bei den Nasenpolypenoperationen um einen Wirksamkeitsendpunkt handelte, wurden Operationen auch nicht als unerwünschte Ereignisse (UE) gewertet – was sie per Definition allerdings nach geltenden Standards der Pharmakovigilanz wären – sondern als „Disease Related Events“ (DREs). Als Key-secondary-endpoint war die Zeit bis zur Operation sogar Teil der Basis für die Fallzahlberechnung der Studie. Es war jedoch kein Ziel der SYNAPSE-Studie, den Effekt einer Nasenpolypenoperation zu evaluieren. Zudem stellte das IQWiG fest, dass es keine allgemein festgelegten Kriterien für die Indikationsstellung der Nasenpolypen-Operation existieren. Das IQWiG schreibt: *„vielmehr ist hierfür unter anderem die ausbleibende Verbesserung unter Behandlung mit konservativen Therapien sowie der Patientenwunsch ausschlaggebend“.* In der SYNAPSE Studie wurden genau diese Patient*innen eingeschlossen, die trotz konservativer Therapie keine Verbesserung bzw. eine weitere Verschlechterung zeigten. Zudem wurde in der Studie genau diesem Patient*innenwunsch gefolgt, diesmal anstelle einer erneuten Operation eine neuartige medikamentöse Therapie durchzuführen.	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht von GSK besteht in den Ausführungen der Nutzenbewertungen ein Widerspruch, da einerseits von „notwendigen Operationen“ gesprochen wird und andererseits betont wird, dass es keine festen Kriterien für die Indikation gebe bzw. dass dies vom Patient*innenwunsch abhänge. Selbst unter der Annahme, dass bei einigen Patient*innen eine Operation „absolut notwendig“ gewesen wäre und kein konservativer Therapieversuch hätte unternommen werden sollen, so wären solche Patient*innen von vornherein von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen worden, denn dies steht in den Ausschlusskriterien an erster Stelle: „As a result of medical interview, physical examination, or screening investigation the physician responsible considers the participant unfit for the study”. Die Studie wurde nach den internationalen Standards der Good Clinical Practice (GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt und die Prüfärzte waren entsprechend ausgebildet. Eine „notwendige“ Operation wäre demnach schon allein aus ethischen Gründen nicht hinausgezögert worden. Das Anwendungsgebiet der schweren CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, wurde in der SYNAPSE-Studie adäquat umgesetzt. **Zusammenfassend lässt sich sagen:** Bei allen Patient*innen bestand zum Einschluss der Studie die Indikation zur Operation. Unter Berücksichtigung der bereits erfolgten Operation(en) haben sich die Patient*innen jedoch bewusst nach Kenntnisnahme und Aufklärung über die Studie und Bestätigung der Eignung durch die Prüfärzt*innen gegen eine akute Operation und für die Erprobung des innovativen Arzneimittels Mepolizumab entschieden. Operationen waren jederzeit während der Studie möglich und wurden somit weder hinausgezögert noch vorenthalten. Ein Ziel der SYNAPSE-Studie lag darin, als Wirksamkeitsparameter zu untersuchen, ob durch Mepolizumab die Anzahl von Nasenpolypenoperationen reduziert, und die Zeit bis zur nächsten Operation verlängert werden kann. Beide Ziele wurden in der Studie erreicht. Die Tatsache, dass ggf. geplante Operationen abgesagt wurden, stellt damit keine Verzerrung dar, sondern ergibt sich folgerichtig und zwangsläufig aus dem Studiendesign. Es besteht damit keine Beeinflussung der Aussagesicherheit der SYNAPSE-Studie. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es verbleibt keine Unsicherheit, ob durch den Einschluss in die Studie (notwendige) Operationen bei einigen Patient*innen ggf. erst verzögert durchgeführt wurden.	
S. 18-19	(2) **Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD)** Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG ***„Adäquate (Vor-)Behandlung von AERD unklar*** *[…] Angaben zu den Gründen für das Nichtansprechen bzw. die Nichteignung für eine (Vor-) Therapie der AERD liegen im Dossier nicht vor. Es verbleiben deswegen insgesamt Bedenken, ob alle Patientinnen und Patienten mit AERD im Vorfeld sowie auch im Rahmen der Studie SYNAPSE adäquat behandelt worden sind.“* **Position von GSK** Kernaussagen 1. ASS-Desaktivierung stellt laut Zulassung von Mepolizumab keine Voraussetzung für die Therapie mit Mepolizumab dar	Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. Kein zugelassenes Acetylsalicylsäure-haltiges Präparat für ASS-Desaktivierung 3. ASS-Desaktivierung findet kaum Anwendung in der klinischen Praxis. Gründe dafür sind: a. Eine ASS-Desaktivierung ist mit schweren Nebenwirkungen verbunden b. Eine ASS-Desaktivierung wird nur stationär durchgeführt c. Es gibt gemäß Leitlinie kein standardisiertes Vorgehen bzgl. Initialdosis und Aufdosierung d. Die notwendige maximale Therapietreue der Patient*innen ist nicht gegeben e. Mangelnde Evidenz zur ASS-Desaktivierung bei Patient*innen mit CRSwNP f. Es erfolgt keine Erstattung der ASS-Desaktivierung durch die GKV Prinzipiell könnte ein Therapieversuch der Analgetikaintoleranz mittels einer ASS-Desaktivierung unternommen werden. Hierbei handelt es sich allerdings um eine auf spezielle Einzelfälle ausgerichtete, Therapieform, die im deutschen Versorgungsalltag keine Relevanz hat und auch keinen Therapiestandard darstellt.	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus dem Anwendungsgebiet von Mepolizumab wird bereits ersichtlich, dass eine ASS-Desaktivierung für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nicht relevant ist: „Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“ ([1]GSK, 2021;[2]GSK, 2021). Wenn die ASS-Desaktivierung eine Voraussetzung für die Therapie mit Mepolizumab in der Zielpopulation gewesen wäre, hätte das Anwendungsgebiet den Zusatz umfasst, dass die CRSwNP auch trotz „[…] und/oder vorheriger ASS-Desaktivierung nicht ausreichend kontrolliert werden kann“. Die Fachinformation von Mepolizumab enthält weder besondere Warnhinweise oder Vorsichtsmaßnahmen für Patient*innen mit AERD, noch wird eine ASS-Desaktivierung im Rahmen der Fachinformation vor der Behandlung mit Mepolizumab gefordert ([1]GSK, 2021;[2]GSK, 2021). Nach Kenntnisstand von GSK führen in Deutschland diese Desaktivierung nur fünf Zentren durch. Zudem existiert kein spezifischer OPS-Schlüssel, mit dem diese Prozedur kodiert werden könnte, was den niedrigen Stellenwert des	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verfahrens verdeutlicht. Allerdings gibt es ICD-10-Codes, die in diesem Zusammenhang Anwendung finden: Z51.6 (Desensibilisierung gegenüber Allergenen) und Z88.6 (Allergie gegenüber Analgetikum in der Eigenanamnese). Daten zur Häufigkeit lassen sich dem InEK-Report-Browser entnehmen. Unter Anwendung dieser beiden ICD-10 Codes findet sich als einzige weitere relevante Diagnose für die Chronische Rhinosinusitis / für Nasenpolypen der ICD-10-Code J33.8 (Sonstige Polypen der Nasennebenhöhle) mit 33 Patientenfällen für das Datenjahr 2021 ([16]InEK, 2022). Eine ASS-Desaktivierung findet in Deutschland folglich kaum statt. Dies hat diverse Gründe: 1) **Keine Zulassung eines Acetylsalicylsäure-haltiges Präparat für ASS-Desaktivierung:** In Deutschland ist kein Acetylsalicylsäure-haltiges Präparat für die ASS-Desaktivierung zugelassen. Die Zulassung wäre die Minimalanforderung für eine solche Therapieform, um diese als Standard für eine Behandlung von Patient*innen mit CRSwNP, die unter AERD leiden, vor der Anwendung von Biologika in Betracht zu ziehen. 2) **Schwere Nebenwirkungen eine ASS-Desaktivierung:** Zudem kann die dauerhafte Gabe von Acetylsalicylsäure	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bekanntermaßen zu gastroduodenalen Ulcera bis hin zur (lebensgefährlichen) gastrointestinalen Blutung sowie hämorrhagischen Insulten führen ([17]Weber, et al., 2012). Dass die ASS-Desaktivierung mit ernsthaften Nebenwirkungen behaftet ist, beeinflusst die Bereitschaft der Patient*innen zur Einwilligung in das Verfahren ohne zugelassene Präparate ([17]Weber, et al., 2012). 3) **Stationäre Durchführung einer ASS-Desaktivierung:** Aufgrund der möglichen Komplikationen muss die ASS-Desaktivierung stationär in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Bei dieser Desaktivierung erfolgt eine Exposition mit einer zunächst niedrig gewählten Dosis von ASS. Diese Provokation kann zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock sowie Status asthmaticus ([17]Weber, et al., 2012) mit Todesfolge führen ([17]Weber, et al., 2012). 4) **Kein standardisiertes Vorgehen bzgl. Initialdosis und Aufdosierung gemäß Leitlinie:** Bezüglich der Initialdosis und der Aufdosierung existiert kein standardisiertes Vorgehen ([17]Weber, et al., 2012). In der S2k-Leitlinie heißt es ([18]Stuck, et al., 2018): *„Es liegen keine Studien vor, die eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung bei der adaptiven*	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Desaktivierung aufzeigen. Daher existieren bis dato keine eindeutigen (internationalen) Empfehlungen in Bezug auf die maximale tägliche Erhaltungsdosis. Eine Begrenzung der Einnahmedauer in der Erhaltungsphase kann derzeit nicht empfohlen werden". 5) **Notwendige maximale Therapietreue der Patient*innen nicht gegeben:** Nach der stationären Einleitung der ASS-Desaktivierung muss die Gabe kontinuierlich erfolgen. Bei Auslassen auch nur einer einzigen Dosis muss die Einleitung erneut erfolgen. Die ASS-Desaktivierung wird häufig von den Patient*innen aktiv abgebrochen ([17]Weber, et al., 2012). Es ist zudem allgemein bekannt, dass es keine 100%-ige Therapietreue bei Medikamenten gibt. Stattdessen liegt die maximale durchschnittliche Adhärenz bei 80%. 6) **Mangelnde Evidenz für ASS-Desaktivierung bei CRSwNP und bestehender AERD:** Zudem existiert keine Evidenz von hoher Qualität, die eine ASS-Desaktivierung bei Patient*innen mit CRSwNP, die ebenfalls unter AERD leiden, stützen. Die Leitlinie, auf die sich das IQWiG beruft, stammt aus dem Jahr 2017, als noch kein Biologikum für die Behandlung der CRSwNP zugelassen war ([18]Stuck, et al.,	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2018). Daher findet sich die Empfehlung der ASS-Desaktvierung in der Leitlinie lediglich aufgrund mangelnder therapeutischer Alternativen zum damaligen Zeitpunkt. Durch die Verfügbarkeit von Biologika mit besserem Wirksamkeits-/Verträglichkeitsprofil erscheint die Leitlinie in diesem Zusammenhang zeitlich überholt. i. **Lee et al. 2007** ([19]Lee, et al., 2007): Die Studie weist große methodische Schwächen auf, wodurch die Empfehlung zur ASS-Desaktivierung bei Patient*innen mit CRSwNP nicht gestützt werden kann. - **Studie untersuchte Patient*innen außerhalb der Zielpopulation:** Neben Patient*innen mit CRSwNP wurden auch Patient*innen mit CRSsNP (chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen) und Asthma in die Studie eingeschlossen. Es liegen aus der Studie keine Daten zu ASS-Desaktivierung spezifisch für CRSwNP vor. Somit lassen sich keine Aussagen zur ASS-Desaktivierung in der Zielpopulation von Mepolizumab ableiten - **Aussagen der Studie nur eingeschränkt möglich:** Zwar erfolgte nach einer Initiierung eine Randomisierung in zwei Arme mit unterschiedlichen	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dosierungen. Die Aussagen sind aber eingeschränkt, da die Verlaufsbeobachtungen lediglich als Telefonate durch nichtärztliches Personal erfolgten und bezüglich der Anzahl der Nasenpolypenoperationen lediglich ein historischer prä-post-Vergleich erfolgte. Ein Vergleich mit Placebo erfolgte nicht. Von 137 Patient*innen traten bei 32 Patient*innen Nebenwirkungen auf, so dass die Dosis entweder reduziert oder die Gabe ganz abgesetzt werden musste. ii. **Fruth et al. 2013** ([20]Fruth, et al., 2013): Die von der Leitlinie referenzierte Arbeit von Fruth 2013 war eine randomisierte Studie, bei der die 70 eingeschlossenen Patient*innen entweder Placebo erhielten oder nach einer Desaktivierung gemäß eines Protokolls eine ASS-Erhaltungsdosis von 100 mg erhielten. Die Patient*innen wurden über 36 Monate beobachtet. Von den 70 in die Studie eingeschlossenen Patient*innen sind 39 Patient*innen ausgeschieden (55,7%), weshalb die Studie aufgrund der hohen Verzerrung nicht aussagekräftig ist. Doch selbst wenn sie das wäre, so wären die Ergebnisse nicht auf das	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patient*innenkollektiv von Mepolizumab übertragbar, denn bei dem von Fruth et al. untersuchten Patient*innenkollektiv wurde die ASS-Desaktivierung direkt postoperativ durchgeführt. iii. **Rozsasi et al. 2008** ([21]Rozsasi, et al., 2008): In der zitierten Arbeit wurden neben Patient*innen mit CRSwNP auch Patient*innen mit Asthma und mit Asthma mit bekannter Reaktion auf ein Analgetikum eingeschlossen. Die Ergebnisse sind demnach nicht auf das Patient*innenkollektiv von Mepolizumab übertragbar. Des Weiteren war dies keine Wirksamkeitsstudie für die ASS-Desaktivierung, denn die Patient*innen wurden nicht randomisiert und es gab auch keinen Placeboarm. Stattdessen wurden Parameter verglichen zwischen Patient*innen, die entweder 100 mg oder 300 mg ASS als Erhaltungsdosis bekommen haben. 7) **Keine Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung** i. **Kein regulärer Ausnahmetatbestand**: Acetylsalicylsäure-Tabletten sind apothekenpflichtig, jedoch nicht verschreibungspflichtig und damit	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	prinzipiell nicht verordnungsfähig. In der „Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)“ hat der G-BA Tatbestände definiert, bei denen nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel ausnahmsweise verordnungsfähig sind. In dieser Richtlinie finden sich für ASS als Ausnahmetatbestände koronare Herzkrankheit, Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen und zur Behandlung schwerer und schwerster Schmerzen in Co-Medikation mit Opioiden. Die Anwendung von Acetylsalicylsäure für eine Analgetika-Desaktivierung ist hingegen nicht als Ausnahmetatbestand aufgeführt. ii. **Kein Ausnahmetatbestand im Einzelfall**: Auch wenn die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seiner Zulassung („off-label-use“) im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit prinzipiell möglich ist, so muss auch der behandelnde Arzt nach oberster Rechtsprechung prüfen, ob eine Verordnung zu Lasten der GKV möglich	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wäre (Sandogobulin-Entscheidung vom 19.03.2002). Dazu müssen folgender drei Faktoren berücksichtigt werden ([22]BDI, 2008): a) Es muss um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung gehen. b) Es darf keine andere Therapie verfügbar sein. c) Aufgrund der Datenlage muss die begründete Aussicht bestehen, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. Damit letzteres angenommen werden kann, müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Davon kann ausgegangen werden, wenn entweder - die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen oder - außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht worden sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen und auf Grund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht. Während man bei der CRSwNP Punkt a) zur Prüfung des Ausnahmetatbestands im Einzelfall bejaht, scheitert die Prüfung bereits an Punkt b), denn mit den intranasalen Kortikosteroiden stehen zugelassene und evidenzbasierte Therapeutika zur Verfügung. Des Weiteren ist auch Punkt c) nicht erfüllt, denn für eine ASS-Desaktivierung für die Zielpopulation liegt keine Evidenz vor. Zur Vollständigkeit wird auch noch darauf hingewiesen, dass bei Mepolizumab gemäß der SYNAPSE-Studie keine Unterschiede der Effektstärken bestanden in Abhängigkeit	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	davon, ob die Patient*innen eine Analgetikaintoleranz gehabt haben oder nicht ([23]Bachert, et al., 2022). Die Schlussfolgerung der Arbeit lautete: „Mepolizumab reduced polyp size and nasal obstruction in chronic rhinosinusitis with NP regardless of the presence of comorbid asthma or AERD." Auch bei den im Dossier durchgeführten Interaktionstests bezüglich des Merkmals Analgetikaintoleranz zeigte sich kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation ([24]GSK, 2021, Tabellen 4-99 – 4-109, 4-112 – 4-120, 4-122 – 4-125). **Zusammenfassend lässt sich sagen:** Es gibt keine belastbare Evidenz, die eine Anwendung einer ASS-Desaktivierung bei der Zielpopulation von Mepolizumab stützt. Es gibt für die Durchführung kein zugelassenes Präparat, keine Verordnungsfähigkeit und es besteht ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil. Das Verfahren ist in Deutschland eine Rarität. Die Empfehlung für eine ASS-Desaktivierung erscheint veraltet und der Tatsache geschuldet, dass es zum Zeitpunkt der Empfehlung auch keine medikamentösen systemischen Alternativen für die Behandlung von Patient*innen mit CRSwNP und AERD gab. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Patient*innen mit AERD wurden im Vorfeld sowie auch im Rahmen der SYNAPSE-Studie adäquat behandelt.	
S. 5 S. 22	(3) **Ersetzungsstrategie** <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> S. 5: *„Der pU wählt für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Ersetzungsstrategie, in der Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation oder einer Sinuplastie unterzogen haben, der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen wird. Nach einer Nasenpolypen-Operation wurden Patientinnen und Patienten allerdings weiterhin mit der Studienmedikation behandelt und weiterhin Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 52 erhoben. Diese Daten sind für die Nutzenbewertung relevant, gehen jedoch in die vorgelegten Auswertungen der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ein. In der vorliegenden Situation werden die vom pU vorgelegten*	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist der Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auswertungen mit der beschriebenen Ersetzungsstrategie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. ***Da jedoch unklar ist, wie sich die vom pU ersetzten Daten nach Nasenpolypen-Operation auf die Effekte auswirken, sind statistisch signifikante Effekte in der vorliegenden Bewertung nicht quantifizierbar****.“* S. 22: *„Ersetzungsstrategien* *Der pU gibt für den Endpunkt nasale Obstruktion (VAS) an, dass den Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation (zur Definition siehe Abschnitt 2.3.2) oder einer Sinuplastie unterzogen haben, der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen wird, obgleich bei diesen Patientinnen und Patienten kein Therapieabbruch erfolgte und in den nachfolgenden Visiten weiter Daten erhoben wurden. Aufgrund der Angaben zu den ersetzten Werten für den Endpunkt nasale Obstruktion (VAS), sowie den Ereignisanteilen im Endpunkt Nasenpolypen-Operation ist allerdings davon auszugehen, dass eine solche Ersetzung basierend auf der Durchführung einer Sinuplastie nicht vorlag. Weiterhin wurde Patientinnen und Patienten mit fehlenden Daten der schlechteste beobachtete Wert vor Studienabbruch oder der fehlenden*	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Visite zugeordnet. Die Ersetzungsstrategie des pU, welche als Non-Responder-Ersetzung zu verstehen ist, war präspezifiziert. Obwohl sich der pU zu den weiteren Endpunkten zur Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht bezüglich vorgenommener Ersetzungen äußert, ist davon auszugehen, dass ein identisches Vorgehen gewählt wurde. Bestätigt wird diese Annahme durch die im Anhang von Modul 4 A dargestellten Angaben zu den Endpunkten SNOT-22 und SF-36v2. Hieraus ist ersichtlich, dass Patientinnen und Patienten mit Nasenpolypen-Operation, mit fehlenden Werten oder mit Studienabbruch als Non-Responder in die Analysen eingingen. Nasenpolypen-Operationen im Anwendungsgebiet schwere CRSwNP stellen nicht das Ende aller Therapien für die Patientin bzw. den Patienten dar. Bei der Krankheitsschwere der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist darüber hinaus davon auszugehen, dass die Polypen rasch nachwachsen. Die Durchführung einer Nasenpolypen-OP im Anwendungsgebiet ist damit Teil der Therapiestrategie. Medikamentöse Behandlungen wie INCS als Dauertherapie und OCS (bei Bedarf als Schubtherapie) und die (minimalinvasive) chirurgische Entfernung der Nasenpolypen ergänzen sich im Therapiekonzept, da wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, Patientinnen und Patienten	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nach einer Nasenpolypen-Operation weiterhin mit der Studienmedikation behandelt und weiterhin Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 52 erhoben wurden. Diese Daten sind für die Nutzenbewertung relevant, gehen jedoch in die vorgelegten Auswertungen der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ein. In der vorliegenden Situation werden die vom pU vorgelegten Auswertungen mit der beschriebenen Ersetzungsstrategie (siehe oben) zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Da jedoch unklar ist , wie sich die vom pU ersetzten Daten nach Nasenpolypen-Operation auf die Effekte auswirken, sind statistisch signifikante Effekte in der vorliegenden Bewertung nicht quantifizierbar." Position von GSK: Die Patient*innen, die in die SYNAPSE-Studie eingeschlossen waren, hatten bereits eine Historie von mindestens einer Nasenpolypenoperation. Über die Hälfte der Patient*innen war mehrfach voroperiert. Aus Mangel an Alternativen werden die Patient*innen nach einer Nasenpolypenoperation wieder mit der gleichen Therapie behandelt (intranasale Kortikosteroide und bei Bedarf SCS), die bereits zuvor die Nasenpolypenoperation nicht verhindern konnte. Auch in der	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SYNAPSE-Studie wurden Patient*innen im Kontrollarm mit dieser Standardtherapie behandelt, während Patient*innen im Interventionsarm mit Mepolizumab eine neue Behandlungsalternative als Zusatztherapie zu INCS zur Verfügung stand. **Häufige Rezidivoperationen erforderlich** Die Standardtherapie greift nicht in die der Polypen zugrundeliegende Inflammation ein, weshalb die Nasenpolypen in vielen Fällen wieder auftreten und häufig eine erneute Operation erfordern. Die Rezidivrate, die zu einem Revisionseingriff führt, liegt laut einer großen prospektiven Kohortenstudie zufolge bei 20,6% innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren nach der Operation ([25]Hopkins, et al., 2009), aber die Rezidivrate von Nasenpolypen kann bei der endoskopischen Untersuchung nach 6 Monaten bei 35%, nach 12 Monaten bei 38%, nach 18 Monaten bei 40 % ([26]DeConde, et al., 2017). In einer anderen prospektiven Kohortenstudie lag die Rezidivrate von Nasenpolypen nach 12 Jahren bei 79%, wobei bei 47% der Patient*innen mit wiederaufgetretenen Nasenpolypen ein Revisionseingriff notwendig war ([27]Calus, et al., 2019). Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse der Revisionsraten von Operationen bei Patient*innen mit CRSwNP ergab eine	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mittlere Revisionsrate von 16,2% bei einer gewichteten mittleren Nachbeobachtungszeit von 89,6 Monaten: Die Raten waren bei Patient*innen mit Asthma höher als bei Patient*innen ohne Asthma (22,6% gegenüber 8,0%) und bei Patient*innen mit mehreren früheren Operationen höher als bei Patient*innen mit nur einer Operation (26,4% gegenüber 14,3%) ([28]Loftus, et al., 2020). **Risiken der Nasenpolypenoperation** Jede Operation birgt das Risiko von schwerwiegenden Komplikationen ([29]Hosemann, et al., 2013) und wiederholte Nasenpolypenoperationen sind mit einer geringeren Erfolgsrate und einer höheren Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen verbunden, wie beispielsweise dem Verlust des Geruchssinns aufgrund einer dauerhaften Schädigung und Vernarbung der Nasenschleimhaut ([30]Bhattacharyya, 2004;[31]Chu, et al., 1997). **Mepolizumab als Therapiealternative** Bei der Therapie der CRSwNP gibt es demnach einen ungedeckten Bedarf nach Behandlungsmöglichkeiten zur Vermeidung von Operationen, was aber ausdrücklich ein Therapieziel bei Patient*innen mit schwerer CRSwNP ist	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	([32]Fokkens, et al., 2020)). Die SYNAPSE-Studie war unter anderem darauf ausgelegt, eine Reduktion der Nasenpolypenoperationen bei der Behandlung zu zeigen. Die Studienergebnisse zeigen, dass die Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation nach Randomisierung durch Mepolizumab statistisch signifikant reduziert wurde (HR 0,43; 95% KI: [0,25; 0,76]; p=0,003). Zu berücksichtigen ist dabei auch, dass dieser Endpunkt nicht von der vom IQWiG kritisierten Ersetzungsstrategie betroffen ist. **Die Nasenpolypenoperation stellt ein Therapieversagen dar** Eine Operation wird eingesetzt, wenn alle anderen Therapieoptionen fehlschlagen, um die Patient*innen von ihrer Symptomlast zu befreien. Die Nasenpolypenoperation führt dazu, dass die Symptomlast sinkt, allerdings nur kurzzeitig und unter dem oben beschriebenen Risiko für Komplikationen und Rezidive. Die Nasenpolypenoperation stellt ein Versagen der Therapie dar und die nach der Nasenpolypenoperation erhobenen Daten sind deshalb für die Beantwortung der Fragestellung der SYNAPSE-Studie und die Beantwortung der Dossierfragestellung irrelevant. Die Wahl der Ersetzungsstrategie ist ein Ausdruck dieses Therapieversagens. So betonte auch die FDA während des Zulassungsprozesses, dass eine Ersetzung der Daten nach	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nasenpolypenoperation mit einem worst-possible-score Ansatz die adäquate Lösung sei, weil die Nasenpolypenoperation explizit ein Versagen der Therapie darstellt ([33]FDA, 2020). **Umsetzung in der SYNAPSE-Studie und im Nutzendossier** Da eine Nasenpolypenoperation die nachfolgenden Beobachtungen massiv beeinflusst bedarf es einer adäquaten Berücksichtigung dieses „konkurrierenden Ereignisses“. Dies erfolgt durch die Wahl einer Ersetzungsstrategie, bei der die Beobachtungen nach der Nasenpolypenoperation durch Extremwerte ersetzt werden. Bei den Ersetzungen können unterschiedliche Extremwerte herangezogen werden. Bei der primären Ersetzungsstrategie in der SYNAPSE-Studie wird für Patient*innen mit Nasenpolypenoperation für die Analyse der stetigen Daten (change from baseline) der schlechteste beobachtete Wert für den jeweiligen Endpunkt vor Operation zugeordnet („worst observation carried forward“). Patient*innen mit fehlenden Daten (“missing values”) wurde der schlechteste beobachtete Wert vor dem Studienabbruch oder dem fehlenden Besuch zugeordnet. Für die Responderanalysen wurden Patient*innen mit Operation oder fehlenden Daten als Non-Responder gewertet. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden außerdem	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zwei Sensitivitätsanalysen mit alternativen Ersetzungsstrategien geplant und durchgeführt: 1. Patient*innen, die sich einer Nasenpolypenoperation unterzogen, erhielten den schlechtesten beobachteten Wert vor der Operation, und Patient*innen mit fehlenden Daten erhielten den schlechtestmöglichen Wert („worst possible score“). 2. Patient*innen, die sich einer Nasenpolypenoperation unterzogen und/oder fehlende Daten hatten, erhielten den schlechtestmöglichen Wert. In den Sensitivitätsanalysen für die ko-primären Endpunkte zeigten sich konsistente Ergebnisse, die für die Robustheit der Ergebnisse sprechen. Im Laufe des Zulassungsprozesses kam es bezüglich der Ersetzungsstrategie zu Rückfragen der Zulassungsbehörde und es wurde explizit darauf hingewiesen, dass die Ersetzungsstrategie mit dem schlechtestmöglichen Wert nach Nasenpolypenoperation die zielführende und richtige Methode sei, da die Nasenpolypenoperation ein Versagen der Therapie darstelle ([33]FDA, 2020). Diese Ersetzungsstrategie als präferierte Methode findet sich außerdem in einem Guidance Dokument der FDA zur Planung von klinischen Studien bei	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>CRSwNP ([34]FDA, 2021). Diese von den Zulassungsbehörden präferierte Strategie wurde deshalb auch für die Analyse der stetigen Daten (change from baseline) im Dossier herangezogen: Patient*innen, die sich einer Nasenpolypenoperation unterzogen und/oder fehlende Daten hatten, erhielten den schlechtestmöglichen Wert. Konsistent dazu wurden die Responderanalysen durchgeführt und Patient*innen mit Nasenpolypenoperation als Non-Responder in die Analyse einbezogen. Diese Non-Responder-Ersetzung war präspezifiziert.

Somit kamen folgende Ersetzungsstrategien bei der SYNAPSE-Studie zur Anwendung, wobei die im Dossier verwendete Strategie fett markiert wurde:

Tabelle S1: Übersicht Ersetzungsstrategien

<table>
<tr><th>Datentyp</th><th>Situation</th><th>Ersetzungsstrategie</th></tr>
<tr><td colspan="3">SYNAPSE Studie - primäre Analyse</td></tr>
<tr><td>Stetige Daten („Change from Baseline“)</td><td>Nasenpolypenoperation, Fehlender Wert wegen</td><td>schlechtester beobachteter Wert für den</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	Studienabbruch oder fehlender Visite	jeweiligen Endpunkt vor Ereignis („worst observation carried forward“)
Responderanalysen	**Nasenpolypenoperation, Fehlender Wert wegen Studienabbruch oder fehlender Visite**	**Non-Responder**
SYNAPSE Studie – Sensitivitätsanalyse 1		
Stetige Daten („Change from Baseline“)	Nasenpolypenoperation	schlechtester beobachteter Wert für den jeweiligen Endpunkt vor Ereignis („worst observation carried forward“)

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stetige Daten („Change from Baseline“)	Fehlender Wert wegen Studienabbruch oder fehlender Visite	schlechtestmöglicher Wert für den jeweiligen Endpunkt vor Ereignis („worst possible score“)
SYNAPSE Studie – Sensitivitätsanalyse 2		
Stetige Daten („Change from Baseline“)	**Nasenpolypenoperation, Fehlender Wert wegen Studienabbruch oder fehlender Visite**	**schlechtestmöglicher Wert für den jeweiligen Endpunkt vor Ereignis („worst possible score“)**

Umsetzung in früheren Nutzendossiers im Anwendungsgebiet

Der G-BA hat mit Dupilumab bereits ein Arzneimittel im Anwendungsgebiet der CRSwNP bewertet. Der pU wählte in dem vorgelegten Dossier eine ähnliche Strategie für den Umgang mit Nasenpolypenoperationen während der Studie. Auch hier wurden die Nasenpolypenoperation als konkurrierendes Ereignis gewertet und Werte nach OP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden ersetzt. Patient*innen mit Nasenpolypenoperation wurde für die im Dossier vorgelegte Analyse der schlechteste beobachtete Wert vor Operation zugeordnet. Zur Ermittlung des Responder-Status wurde dieser schlechteste beobachtete Wert ebenfalls herangezogen. Bei der Bewertung des IQWiG und des G-BA führt diese Ersetzungsstrategie nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotential und der Zusatznutzen wurde quantifiziert ([35]G-BA, 2020;[36]IQWiG, 2020). **Vermeidung der Mischung von Effekten** Weiterhin stellt das IQWiG fest, dass Patientinnen und Patient*innen nach einer Nasenpolypenoperation weiter mit der Studienmedikation behandelt und weiter Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 52 erheben würden und diese Daten deshalb relevant für die Nutzenbewertung seien. Dieser Einschätzung folgt GSK nicht. Wie oben bereits beschrieben, stellt die Nasenpolypenoperation ein Versagen der Therapie dar und die Daten nach Operation sind allein deshalb für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab nicht relevant. Auch aus methodischer Sicht sollten Werte nach Nasenpolypenoperation ersetzt werden: Eine Nasenpolypenoperation hat Einfluss auf die Endpunkte, zum	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beispiel auf den primären Endpunkt Nasenpolypenscore. Der Nasenpolypenscore kann Werte von 0 bis 4 in jedem Nasenloch annehmen, also einen Gesamtwert von maximal 8 erreichen. Wenn aber durch eine Operation die Polypen entfernt werden, wird dieser Wert automatisch auf 0 gesetzt. Würde man dieses Ereignis in der Analyse nicht berücksichtigen, käme es zu einer Vermischung der Effekte von Operation und Intervention und eine saubere Interpretation des Interventionseffektes wäre nicht mehr möglich. **Zusammenfassend lässt sich sagen:** Die Nasenpolypenoperation stellt ein Versagen der konservativen Therapie bei CRSwNP dar. Eines der Hauptziele der SYNAPSE Studie war daher die Vermeidung von Nasenpolypenoperationen. Zur Feststellung der Wirksamkeit von Mepolizumab gegenüber der Standardtherapie sind die Daten nach der Nasenpolypenoperation deshalb nicht relevant. Um eine Quantifizierung des Behandlungseffekts von Mepolizumab gegenüber der Standardtherapie vornehmen zu können und die Vermischung von Effekten zu	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vermeiden, müssen die Daten nach der Operation ersetzt werden. Mit der im Dossier gewählten Ersetzungsstrategie wird das Therapieversagen durch die Nasenpolypenoperation adäquat widergespiegelt und ermöglicht so eine Quantifizierung des Behandlungseffekts, sowie eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT. Vorgeschlagene Änderung: Die Endpunkte bzw. Analysen bei denen eine Ersetzungsstrategie angewendet wurde, werden für die Ableitung des Zusatznutzens vollumfänglich herangezogen. Mit der im Dossier gewählten Ersetzungsstrategie daher ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich.	

	(4) **Patientenrelevanz der Endpunkte** GSK bedauert, dass bei einer Reihe von Endpunkten keine Bewertung durch das IQWiG stattgefunden hat. Das IQWiG begründet dies nicht. Folgende Endpunkte wurden nicht bewertet und somit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen: • Morbidität – Nasenpolypenscore – VAS Symptom-Gesamtscore – Nasenpolypenoperation und Reduktion von SCS – Reduktion von Antibiotika – Asthma Exazerbationen – ACQ-5 – UPSIT • Gesundheitsbezogene Lebensqualität – WPAI • Nebenwirkungen – UEs, UEs von besonderem Interesse Position von GSK: Aus Sicht von GSK sind alle der aufgeführten Endpunkte patientenrelevant. Die Einschätzung des IQWiG weicht vom Verfahren der europäischen Zulassungsbehörde ab, das die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten berücksichtigte ([37]EMA, 2021). Insbesondere folgende Gründe für die Patientenrelevanz der nicht bewerteten Endpunkte sind dabei noch einmal deutlich hervorzuheben: **Patientenrelevanz Nasenpolypenscore**	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist der Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. (...) <u>Mortalität</u> In der Studie SYNAPSE traten bis Woche 52 keine Todesfälle auf. <u>Morbidität</u> Für die Endpunkte zur Symptomatik (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben über eine visuelle Analogskala (VAS)) zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (nasale Obstruktion VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; nasaler Ausfluss VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; Verlust des Geruchssinns VAS: RR 0,73 [95 %-KI 0,57; 0,95] p-Wert = 0,007). Auch für den Endpunkt SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis) lässt sich für dem Anteil der Patient:innen mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 16,5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für

	Polypen sind umschriebene Aufwerfungen der Mukosa, die sich gestielt oder breitbasig in das Lumen einer Nasennebenhöhle oder in die Nasenhaupthöhle vorwölben ([18]Stuck, et al., 2018). Diese können direkt zu bedeutender nasaler Obstruktion, nasalem Druck und Gesichtsdruck, Geruchs- und Geschmacksverlust und Laufen der Nase führen und damit zu einer bedeutenden Beeinträchtigung der Lebensqualität ([38]del Toro, et al., 2021). Daneben führt die mechanische Verlegung des ostiomeatalen Komplexes im mittleren Meatus zu einer Ventilations- und Drainagestörung und unterhält so den Erkrankungsprozess ([18]Stuck, et al., 2018). Der Nasenpolypenscore zur Messung der Nasenpolypen ist deshalb als patientenrelevant zu betrachten. **Patientenrelevanz VAS Symptom-Gesamtscore** Die von GSK vorgelegten Daten zum VAS Symptom-Gesamtscore wurden bei der Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt. Der VAS Symptom-Gesamtscore enthält Aspekte, die durch die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Einzelsymptomscores nicht abgebildet werden. Wie in der Arbeit von Passali ([39]Passali, et al., 2016) beschrieben, gehören zu den häufigsten Symptomen der CRSwNP nasale Obstruktion (86%), Schleim im Rachen (82%), Kopfschmerzen (52%), laufende Nase und verminderter Geruchssinn (46%), Husten (38%) und Gesichtsschmerz (32%) ([39]Passali, et al., 2016). Zu den seltenen Symptomen gehören Fieber (4%), Empfinden unangenehmer Gerüche (Kakosmie) (4%), Tränenlaufen und Lichtempfindlichkeit (2%). Während Symptome wie die nasale Obstruktion durch die VAS Einzelsymptomscores abgebildet sind, sind die häufigen und sehr patientenrelevanten Symptome Kopfschmerzen und Husten nicht abgebildet. Ebenso wenig sind die seltenen	Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ableiten (RR 0,80 [95 %-KI 0,69; 0,93] p-Wert < 0,001). Für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung zeigt sich in der Studie SYNAPSE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Die Vermeidung insbesondere von wiederholten Operationen der Nasenpolypen nach einer initialen Operation stellt u.a. aufgrund eingriffsspezifischer Komplikationen ein zentrales Therapieziel dar. In der vorliegenden Indikation handelt es sich bei dem Endpunkt der Nasenpolypen-Operationen (NP-OP) grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Eignung der in der vorliegenden Studie vorgenommenen Operationalisierung des Endpunktes. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des SF-36 erhoben. Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Für den SF-36 zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 9,4 Punkte

	Symptome mit den Einzelsymptomscores abgebildet. Diese finden aber Berücksichtigung in der Gesamtbewertung der Symptomschwere, weshalb der VAS Symptom Gesamtscore als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen ist. Dieser Umstand ergibt sich auch aus dem Studienprotokoll. Denn die Aufforderung an die Patient*innen war: „Please rate your overall symptoms“. Es ging hier also um das allgemeine Krankheitsgefühl der Patient*innen. Der VAS Symptom-Gesamtscore ist medizinisch gesehen daher nicht die mathematische Summe der VAS Einzelsymptom-Scores. Dies zu berücksichtigen ist vor allem bei dem Patient*innenkollektiv der SYNAPSE-Studie wichtig, da diese bereits mindestens einmal voroperiert waren und bei Studieneinschluss die Indikation zur erneuten Operation der Nasenpolypen bestand. Es handelte sich also um besonders schwer erkrankte Patient*innen. Neben den Einzelsymptomscores des VAS, die durch das IQWiG bereits als patientenrelevant anerkannt wurden, stellt somit insbesondere das allgemeine Krankheitsgefühl der Patient*innen, gemessen im VAS Symptom-Gesamtscore, ein patientenrelevanter Endpunkt dar. **Patientenrelevanz Nasenpolypenoperation und Reduktion von SCS** Der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden ist mit erheblichen Risiken verbunden und kann schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Dabei ist auch die kurzfristige Gabe mit unerwünschten Ereignissen, wie Septikämien, venösen Thromboembolien und Knochenbrüchen assoziiert ([40]Waljee, et al., 2017). Nasenpolypenoperationen können schwerwiegende Komplikationen wie das Austreten von Cerebrospinalflüssigkeit, Verletzungen der inneren	(PCS) bzw. ≥ 9,6 Punkte (MCS) (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (PCS: RR 0,55 [95 %-KI 0,39; 0,76] p-Wert < 0,001; MCS: RR 0,68 [95 %-KI 0,47; 0,99] p-Wert = 0,03). <u>Nebenwirkungen</u> Für die Endpunkte UE, SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

	Halsschlagader, Meningitis und Blutungen, die eine Transfusion erforderlich machen, nach sich ziehen ([41]Dalziel, et al., 2006). Der Eingriff erfolgt in Allgemeinanästhesie als total intravenöse Anästhesie (TIVA). Die überwiegende Mehrzahl der Eingriffe erfolgt über eine stationäre Behandlung. In 7–9% der Fälle muss mit stärkeren perioperativen Blutungen gerechnet werden. Es kommt zu 0,5–1 % schweren und 5–7% leichten operativen Komplikationen. Bei ambulanter Durchführung sinunasaler Operationen bei ausgewählten Patient*innen kam es zu einer ungeplanten stationären Aufnahme in 0,8–2,65% bzw. zu einer Inanspruchnahme des ärztlichen Notdienstes in 5% ([42]Weber, 2015). Bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren haben sich neben GSK auch klinische Experten für die Patientenrelevanz der Nasenpolypenoperation ausgesprochen ([43]G-BA, 2020). Aus der damaligen Stellungnahme von Herrn Prof. Bachert ging z. B. hervor, dass *„Nasenpolypenoperationen nach internationaler Literatur zu den risikoreichen Operationen gehören. Die Komplikationen sind in 0,5-1% schwerwiegend ([29]Hosemann, et al., 2013) und schließen Verletzungen der Augenhöhle, der Augenmuskeln, der Schädelbasis sowie des Gehirns ein. Es besteht zudem das Risiko der Infektion in der Klinik, der Patient bleibt zuhause für 3 Wochen, häufige Arztbesuche und Arbeitsunfähigkeit – dies sind sehr Patienten-relevante Punkte. ([43]G-BA, 2020)*. Auch der Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) betonte die Patientenrelevanz von Nasenpolypenoperationen und der Reduktion von systemischen Glukokortikosteroiden. Demnach ist eine *„Reduktion von systemischen Glukokortikosteroiden und operativer Behandlungen für die*	

	Patienten von höchster Relevanz, insbesondere unter dem Aspekt der Reduzierung Therapieimmanenter unerwünschter Wirkungen" ([43]G-BA, 2020). Mepolizumab ist gemäß Zulassung angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Schwere der Erkrankung spiegelt sich auch im Patient*innenkollektiv der SYNAPSE-Studie wider. Bei allen Patient*innen der SYNAPSE-Studie wurde vor Einschluss in die Studie bereits mindestens einmal eine Nasenpolypenoperation durchgeführt. Die Krankheitsdauer betrug bei Einschluss durchschnittlich 11,5 Jahre im Mepolizumabarm und 11,4 Jahre im Kontrollarm. 60% der Patient*innen im Mepolizumabarm und 48% im Kontrollarm hatten sogar bereits zwei oder mehr Operationen und 36% im Mepolizumabarm und 25% im Kontrollarm ≥3 Operationen ([3]Han, et al., 2021). Zudem wiesen die eingeschlossenen Patient*innen rezidivierende Nasenpolypen trotz Standard of Care auf und es bestand bei Studieneinschluss aktuell die Indikation für eine erneute Nasenpolypenoperation. Der Stellenwert und die Relevanz der Nasenpolypenoperation ist durch den hohen Schweregrad der Erkrankung bei Einschluss der Patient*innen in die SYNAPSE-Studie noch höher als in vorherigen Studien und Verfahren in der Indikation CRSwNP. Unter Mepolizumab konnte die Anzahl der notwendigen Nasenpolypenoperationen sowie die Zeit bis zur Nasenpolypenoperation signifikant reduziert werden ([24]GSK, 2021, Tabelle 4-56). Bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 52) benötigten im Kontrollarm 46 Patient*innen (23%) eine Nasenpolypenoperation, während im Mepolizumabarm lediglich 18 Patient*innen (9%) operiert werden mussten. Damit ging auch eine deutliche Reduktion	

der Zeit bis zu ersten Nasenpolypenoperation einher (HR [95% KI]: 0,43 [0,25; 0,76]) p=0,003). Der Effekt zeigt sich zudem nochmal deutlich in den Ergebnissen zu Woche 76. Hier waren es insgesamt 31% der Patient*innen im Kontrollarm, die eine Nasenpolypenoperation benötigten versus nur 9% im Mepolizumabarm ([24]GSK, 2021, Tabelle 4-57).

Der Endpunkt „Zeit bis zur Nasenpolypenoperation“ unterliegt nicht der unter (3) beschriebenen Ersetzungsstrategie. Es zeigt sich auch hier ein quantifizierbarer Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber INCS, der entsprechend den Ergebnissen dieses Endpunkts erheblich ist.

Tabelle S2 (auf Basis von der in Modul 4A dargestellten Tabelle 4-56): Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	**Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52**		
205687 (SYNAPSE)		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**201**	**206**
	n		
	Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (23)	18 (9)

Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	23.6%	9.2%
95% Konfidenzintervall	(18.3%, 30.3%)	(5.9%, 14.2%)
Hazard Ratio	0.43	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.25, 0.76)	
p-Wert	0.003	
statistische Methodik	[1] Kaplan-Meier-Schätzer. [2] Geschätzt anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, endoskopischer Nasenpolypenscore (zentral abgelesen) (Baseline), VAS für nasale Obstruktion, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut und Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen (1, 2, >2 ordinalskaliert). Hinweis: Umfasst Daten, die bis Woche 52 gemeldet wurden.	
Quelle: ([44]GSK, 2020, Tabelle 2.27)		

Tabelle S3 (auf Basis von der in Modul 4A dargestellten Tabelle 4-57): Ergebnisse für Zeit bis zur ersten

Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76

Studie	**Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76**		
205687 (SYNAPSE)		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**65**	**69**
	n		
	Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (31)	6 (9)
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	30.8%	8.7%
	95% Konfidenzintervall	(21.1%, 43.6%)	(4.0%, 18.4%)
	Hazard Ratio	0.26	
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.10, 0.67)	
	p-Wert	0.005	
	statistische Methodik	[1] Kaplan-Meier-Schätzer. [2] Geschätzt anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, endoskopischer Nasenpolypenscore (zentral abgelesen) (Baseline), VAS für nasale Obstruktion, log(e)	

	Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut und Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen (1, 2, >2 ordinalskaliert). Hinweis: Umfasst Daten, die bis Woche 52 gemeldet wurden.	
	Quelle: ([45]GSK, 2021, Tabelle 27.86)	
	Die Vermeidung jeder einzelnen Nasenpolypenoperation ist für Patient*innen mit CRSwNP relevant. Sowohl die Nasenpolypenoperation selbst als auch die Folgen einer solchen Operation stellen für die Patient*innen einen erheblichen Eingriff in ihr Leben dar. Der Arbeitsalltag und auch das Familienleben sind massiv beeinträchtigt, was sich auch auf die Lebensqualität der Patient*innen negativ auswirkt. Die Behandlung mit Mepolizumab verbessert die Lebensqualität von Patient*innen mit schwerer CRSwNP erheblich. So zeigte der Fragebogen WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) zur Messung der Lebensqualität eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf die Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit zu Baseline ([24]GSK, 2021). Auch die Ergebnisse des SF-36 (MCS: Mental Component Summary und PCS: Physical Component Summary) zeigten einen signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab (siehe auch unter (6) Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)], Tabelle 4-75 - **Neu**: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52; Tabelle 4-76 - **Neu**: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52).	

	Neben den erheblichen Risiken und den teils schweren Komplikationen, die bereits beschrieben wurden, wirken Nasenpolypenoperationen aufgrund der zu Grunde liegenden Inflammation meist nicht kurativ und befreien Patient*innen auch meist nicht dauerhaft von ihren Beschwerden. Die Rezidivraten sind sehr hoch, weshalb der Bedarf an innovativen Therapien wie Mepolizumab sehr hoch ist, um die Symptome und die Lebensqualität von Patient*innen mit CRSwNP zu verbessern und den Bedarf an oralen Kortikosteroiden und Operationen zu verringern ([13]Klimek, et al., 2022;[32]Fokkens, et al., 2020). Die Rezidivrate, die zu einem Revisionseingriff führt, liegt laut einer großen prospektiven Kohortenstudie zufolge bei 20,6 % innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren nach der Operation ([25]Hopkins, et al., 2009), aber die Rezidivrate von Nasenpolypen kann bei der endoskopischen Untersuchung nach 6 Monaten bei 35 %, nach 12 Monaten bei 38 %, nach 18 Monaten bei 40 % ([26]DeConde, et al., 2017) In einer anderen prospektiven Kohortenstudie lag die Rezidivrate von Nasenpolypen nach 12 Jahren bei 79% , wobei bei 47% der Patient*innen mit wiederaufgetretenen Nasenpolypen ein Revisionseingriff notwendig war ([27]Calus, et al., 2019). Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse der Revisionsraten von Operationen bei Patient*innen mit CRSwNP ergab eine mittlere Revisionsrate von 16,2 % bei einer gewichteten mittleren Nachbeobachtungszeit von 89,6 Monaten: Die Raten waren bei Patient*innen mit Asthma höher als bei Patient*innen ohne Asthma (22,6 % gegenüber 8,0 %) und bei Patient*innen mit mehreren früheren Operationen höher als bei Patient*innen mit nur einer (26,4 % gegenüber 14,3 %) ([28]Loftus, et al., 2020). Aufgrund aller genannten Aspekte ist der Endpunkt „Nasenpolypenoperation und Reduktion von systemischen	

	Kortikosteroiden (SCS)“ aus Sicht von GSK in höchstem Maße patientenrelevant. **Patientenrelevanz Reduktion von Antibiotika** Im Rahmen des SoC war der Einsatz von Antibiotika in der SYNAPSE-Studie erlaubt. Es wurden Art, Dosis und Dauer der Antibiotika-Behandlung erfasst. Im Dossier wurde der Anteil der Patienten mit ≥1 Antibiotika-Behandlung dargestellt. **Patientenrelevanz ACQ-5 und Asthma-Exazerbationen** Der hohe Leidensdruck von Patient*innen mit CRSwNP wird häufig noch verstärkt durch ein komorbides Asthma ([46]Bachert, et al., 2022). Bis zu 70% der CRSwNP-Patient*innen leiden zusätzlich unter Asthma bronchiale. Bis zu 90% der Patient*innen mit schwerem Asthma haben CRSwNP. Bei beiden Erkrankungen liegt eine Typ-2-Inflammation zugrunde ([47]Fokkens, et al., 2019). Die häufige Assoziation von CRSwNP und Asthma spiegelt sich sowohl in der durchgeführten Kassendatenanalyse als auch in den Patientencharakteristika der SYNAPSE-Studie wider. Die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 des Moduls 3 beschriebenen Ergebnisse der Kassendatenanalyse haben gezeigt, dass der Anteil von Patient*innen mit einer Asthma-Komorbidität in der Zielpopulation (schwere CRSwNP, die als Zusatztherapie INCS erhalten und die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können) bei 63,20% lag ([48]Ingress, 2021;[49]Starry, et al., 2021). Innerhalb der im vorliegenden Dossier dargestellten SYNAPSE-Studie lag der Anteil der Patient*innen mit schwerer CRSwNP mit einer Asthma-Komorbidität (alle Schweregrade) bei 71,01% ([24]GSK, 2021, Abschnitt 4.3.1.2), die Studie bildet also diesbezüglich	

	die Zielpopulation von Mepolizumab in Deutschland adäquat ab. Aufgrund der Korrelation zwischen CRSwNP und Asthma spielt auch die Asthmakontrolle in der Betrachtung des gesamten Krankheitsbilds der Patient*innen mit CRSwNP eine wichtige Rolle. Die Verbesserung der Asthmakontrolle stellt für die Patient*innen somit eine relevante Verbesserung in der Nutzendimension Morbidität dar. Der ACQ-5 ist ein fünf Fragen umfassender Fragebogen, der als ein Maß für die Asthmakontrolle entwickelt wurde ([50]Juniper, et al., 1999;[51]Juniper, et al., 2005). Die Fragen sind so gestaltet, dass sie von Patient*innen selbst ausgefüllt werden können. Abgefragt wird die Häufigkeit und/oder der Schweregrad der Symptome in der vergangenen Woche (nächtliches Erwachen aufgrund von Symptomen, Symptome beim Aufwachen am Morgen, Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, Kurzatmigkeit und Keuchen). Die Skala der einzelnen Items reichte von 0 bis 6, wobei 0 (keine Beeinträchtigung) dem besten Wert entspricht. Die Punktzahl für jede Frage wird gemittelt, um den ACQ-5-Score zu erhalten, der einen theoretischen Bereich von 0 bis 6 hat. Ein Wert von ≤0,75 bedeutet gut kontrolliertes Asthma und ein Wert von ≥1,5 bedeutet unzureichend kontrolliertes Asthma ([52]Juniper, et al., 2006). Die allgemein akzeptierte Minimal clinically important difference (MCID) für dieses Instrument ist eine Abnahme um ≥0,5 des Gesamtscores ([51]Juniper, et al., 2005). Der ACQ-5 bietet die Möglichkeit zur Überprüfung der Asthmakontrolle im klinischen Alltag ([53]BÄK, et al., 2020). Die SYNAPSE-Studie zeigt für den Endpunkt „ACQ-5 Responder (≥0,5 Punkte Verbesserung)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52 ([24]GSK, 2021, Tabelle 4-71). Im	

	zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen. ([24]GSK, 2021, Abbildung 4-15). Die Asthmakontrolle liefert Aussagen über den Gesundheitszustand und die Krankheitslast der Patient*innen mit CRSwNP und Asthma. Zudem wurde der ACQ-5 auch bereits in früheren Verfahren zur Abbildung der Asthmakontrolle durch den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt ([54]G-BA, 2017;[55]G-BA, 2018). Das Gleiche gilt auch für den Endpunkt Asthma-Exazerbationen, der bereits in diversen Verfahren durch den G-BA als patientenrelevant anerkannt wurde ([54]G-BA, 2017;[55]G-BA, 2018;[56]G-BA, 2016). Es ist somit gängige Spruchpraxis, dass die Asthmakontrolle, im Sinne der Endpunkte ACQ-5 und Asthma-Exazerbationen, patientenrelevant sind. **Patientenrelevanz UPSIT** Der Endpunkt UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) stellt einen olfaktorischen Test mit über 40 Duftstoffen zur quantitativen Bestimmung des Riechvermögens dar ([57]Doty, et al., 1984). Eine Verschlechterung bzw. der Verlust des Riechvermögens ist ein Leitsymptom der CRSwNP ([32]Fokkens, et al., 2020). Riechstörungen sind per se patientenrelevant und bedeuten eine besondere Beeinträchtigung der Lebensqualität. Beim UPSIT handelt es sich um einen über Jahre sehr gut etablierten Test, der sich durch eine hohe Sensitivität und eine hohe Test-Retest-Reliabilität auszeichnet ([58]Doty, 2015). **Patientenrelevanz WPAI** Wie bereits unter „Patientenrelevanz Nasenpolypenoperation und Reduktion von SCS“ erwähnt, verbessert die Behandlung mit Mepolizumab die Lebensqualität der Patient*innen	

	signifikant. Dies wurde in der SYNAPSE-Studie neben den Ergebnissen des SF-36 auch anhand der Ergebnisse des Fragebogens WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) zur Messung der Lebensqualität gezeigt. Die Verbesserung in Bezug auf die Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit zu Baseline war signifikant zugunsten von Mepolizumab ([24]GSK, 2021, Tabelle 4-86). Chronische Rhinosinusitis (CRS) geht einher mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, der Schlafqualität und der Produktivität ([18]Stuck, et al., 2018). Bei jahre- bzw. jahrzehntelangen Verläufen bedeutet dies eine erhebliche Beeinträchtigung. Vor allem der Geruchs- und Geschmacksverlust stellen eine starke Beeinträchtigung dar ([47]Fokkens, et al., 2019). Die CRSwNP geht einher mit einer Störung der sozialen Beziehungen, Isolation, vermindertem Genuss bei der Nahrungsaufnahme, Sicherheitsrisiken, Depression und erhöhter Mortalität ([59]Tsetsos, et al., 2020). Eine Studie zeigte eine vergleichbare Verminderung der Lebensqualität wie bei Krebs, Asthma oder Rheuma. Eine andere Studie zeigte stärkere Beeinträchtigung im Alltag und mehr körperliche Schmerzen als bei Angina pectoris, Rückenschmerzen, COPD oder Herzinsuffizienz ([18]Stuck, et al., 2018). Der WPAI-Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen ([60]Reilly, et al., 1993;[61]Reilly, 2021). Er misst die Auswirkung von gesundheitlichen Problemen auf die Fähigkeit zu arbeiten und Alltagsaktivitäten zu bewältigen. Der WPAI - Allgemeine Gesundheit kann selbstständig oder durch einen Interviewer durchgeführt werden und besteht aus 6 Fragen, die Abwesenheitszeiten, Zeiten der Anwesenheit (verminderte Effizienz bei der Arbeit), Verlust an Produktivität insgesamt	

	(Abwesenheitszeiten plus Zeiten der Anwesenheit), und eine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten erfassten. Die Ergebnisse werden als prozentuale Verschlechterung angegeben (0 bis 100%), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und der täglichen Aktivitäten anzeigt. ([60]Reilly, et al., 1993). In die Validierungsstudie waren auch Patient*innen mit Rhinosinusitis inkludiert. Der WPAI -Allgemeine Gesundheit wurde von den Patient*innen im elektronischen Tagebuch zu Visite 2 (Randomisierung) ausgefüllt und dann zu jeder nachfolgenden Visite bis zum regulären Studienende oder einem vorzeitigen Studienabbruch. Die mit dem WPAI gemessene Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten durch die vorliegende Erkrankung oder deren Symptome ist in höchstem Maße patientenrelevant. Das European Position Paper on Nasal Polyps (EPOS) gibt validierte Schwellenwerte an, die die Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patient*innen mit CRS anzeigen ([32]Fokkens, et al., 2020): • Beeinträchtigung der Lebensqualität: VAS > 5 • Signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität: SNOT-22 ≥40 Der VAS korreliert mit dem SNOT-22 ([32]Fokkens, et al., 2020). Der gemittelte Baselinewert des SNOT-22 lag in der SYNAPSE-Studie bei 64,1 und überschreitet damit deutlich den Schwellenwert gemäß EPOS 2020 von ≥40. Der gemittelte Baselinewert des VAS Symtom-Gesamtscores lag in der SYNAPSE-Studie bei 9,07 und überschreitet damit ebenfalls deutlich den Schwellenwert von >5. Dies gilt zudem auch für alle gemittelten Baselinewerte der VAS Einzelscores, die zur Baseline im Mittelwert bei einem Wert von >7 (VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich) und >8 (VAS Nasale	

	Obstruktion, VAS Nasaler Ausfluss, VAS Schleim im Rachenraum) lagen. Der gemittelte Baselinewert des VAS Verlust des Geruchssinns lag sogar bei einem Wert >9. Dies zeigt, dass die Lebensqualität der Patient*innen bei Einschluss in die SYNAPSE-Studie sehr schwer beeinträchtigt war. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist für diese Patient*innen von höchster Relevanz. Die Therapie mit Mepolizumab führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Dies wurde in der SYNAPSE-Studie durch die Erhebung des WPAI sowie des SF-36 gezeigt. **Patientenrelevanz UEs und UEs von besonderem Interesse** Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit grundsätzlich auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. In der SYNAPSE-Studie wies Mepolizumab ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit zu Placebo. Das bekannte sehr gute Sicherheitsprofil von Mepolizumab wurde somit erneut bestätigt. Vorgeschlagene Änderung: Neben den durch das IQWiG als patientenrelevant anerkannten Endpunkten sind auch folgende Endpunkte patientenrelevant: Nasenpolypenscore, VAS Symptom Gesamtscore, Nasenpolypenoperation und Reduktion von SCS, Reduktion von Antibiotika, Asthma Exazerbationen, ACQ-5, UPSIT, WPAI, UEs, UEs von besonderem Interesse.	
S. 25	(5) **Verzerrungspotenzial der Endpunktkategorie Morbidität**	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

	Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG *„Für die Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität erhoben mittels VAS (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns) sowie SNOT-22 ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Grund hierfür ist der hohe und zwischen den Studienarmen unterschiedliche Anteil an ersetzten Werten (Interventionsarm 19 % vs. Placeboarm 32 %), der sich hauptsächlich aus der vom pU gewählten **Ersetzungsstrategie** ergibt, bei der erhobene Werte ersetzt werden."* Position von GSK: Aus Sicht von GSK liegt kein hohes Verzerrungspotenzial für die genannten Endpunkte vor, da die verwendete Ersetzungsstrategie das konkurrierende Ereignis „Nasenpolypenoperation" adäquat berücksichtigt (siehe dazu unsere Stellungnahme zum Punkt (3) **Ersetzungsstrategie**). Der Anteil an Werten, die aufgrund der Nasenpolypenoperation ersetzt werden mussten, lag – je nach betrachtetem Endpunkt - insgesamt bei ca. 15%. Die Zweckmäßigkeit der gewählten Ersetzungsstrategie und deren Einfluss auf das Verzerrungspotential werden nachfolgend beispielhaft am Endpunkt SNOT-22 erläutert. Die vom IQWiG genannten Anteile (Interventionsarm 19 % vs. Placeboarm 32 %) beinhalten z.B. für den Endpunkt SNOT-22 auch Studienabbrüche (Interventionsarm 8%, Kontrollarm 7%) bzw. fehlende Werte (Interventionsarm 2%, Kontrollarm 3%) - konkret liegen hier folgende Ergebnisse vor: Tabelle S4 (auf Basis von der in Modul 4A dargestellten Tabelle 4-52): Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≥16.5 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden	Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, hat der GBA Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Mit dem Dossier wurden allerdings für die Bewertung des Zusatznutzens der Add-On-Therapie mit Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat), keine vergleichenden Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der Nutzenbewertung eignen.

Arzneimittel – Woche 52 – mit zusätzlichen Informationen zu den Nicht-Respondern

Studie	Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≥16.5 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52		
205687 (SYNAPSE)		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**201**	**206**
	n	198	205
	Responder, n (%) [1]	90 (45)	142 (69)
	Nicht-Responder, n (%)	108 (55)	63 (31)
	<16.5-Punkte Verbesserung n (%)	29 (15)	16 (8)
	Keine Veränderung/Verschlechterung, n (%)	15 (8)	9 (4)
	…. Nasenpolypenoperation, n (%)	**45 (23)**	**18 (9)**
	… Studienabbruch, n (%)	**13 (7)**	**16 (8)**
	…. Fehlende Werte n (%)	**6 (3)**	**4 (2)**
	Relatives Risiko	0.66	
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.54, 0.79)	

p-Wert	<0.001	
statistische Methodik	[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥16.5 Punkten gegenüber dem Baselinewert. [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo. Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.	
Quelle: ([45]GSK, 2021, Tabelle 27.210)		

In diesen Fällen konnten somit keine Werte beobachtet werden und es wurden gemäß des etablierten „Worst-Case-Prinzips“ für die Analyse in beiden Studienarmen der schlechtestmögliche Wert herangezogen. So wurden diese Patient*innen bei Responderanalysen als Non-Responder gewertet.

Der im Mepolizumabarm niedrigere Anteil an ersetzten Werten spiegelt zudem die Wirksamkeit der Intervention wider, da im Mepolizumabarm weniger Nasenpolypenoperationen notwendig waren als im Kontrollarm, wo der Anteil deutlich höher war. Der unterschiedliche Anteil an ersetzten Werten in den beiden Studienarmen ergibt sich somit bereits automatisch durch die Wirksamkeit der Therapie mit Mepolizumab.

Abgesehen davon bleibt es in der Bewertung des IQWiGs unklar, auf welcher Grundlage es zu der Einschätzung kommt,

	dass es sich um einen „hohen und zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Anteil“ handelt. Vorgeschlagene Änderung: Für die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität erhoben mittels VAS (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns) sowie SNOT-22 liegt <u>ein niedriges Verzerrungspotenzial</u> vor, da eine adäquate und präspezifizierte Ersetzungsstrategie angewendet wurde, die das konkurrierende Ereignis „Nasenpolypenoperation“ angemessen berücksichtigt.	
S. 24	(6) **Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität [Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)]** <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> *„Der pU geht dabei nicht auf die nötige Normierung der Skalenspannweite von 100 auf 63 (PCS) bzw. 64 (MCS) ein, die die Voraussetzung für die Anwendung der Responsekriterien von 15 % bzw. der MID ≥ 5 ist [17]. Zusätzlich sind die Analysen der stetigen Ergebnisse, die in Modul 4 A dargestellt sind, nicht die zu den Summenscores MCS und PCS, sondern stattdessen Ergebnisse einzelner Domänen („physical functioning“ statt des PCS und „mental health“ statt des MCS). Damit ist unklar, ob die vom pU berichteten Ergebnisse zum SF-36v2 tatsächlich auf den jeweiligen Summenscores des MCS und PCS beruhen oder auf deren Einzeldomänen. Aufgrund der genannten Unklarheiten sind die Daten des SF-36v2 nicht verwertbar und werden somit nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.“* Position von GSK:	<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des SF-36 erhoben. Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Für den SF-36 zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 9,4 Punkte (PCS) bzw. ≥ 9,6 Punkte (MCS) (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (PCS: RR 0,55 [95 %-KI 0,39; 0,76] p-Wert < 0,001; MCS: RR 0,68 [95 %-KI 0,47; 0,99] p-Wert = 0,03).

Bei den im Dossier vorgelegten Tabellen zu den stetigen Analysen der Summenscores des SF-36 in Modul 4A (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76) ist GSK ein Übertragungsfehler unterlaufen ([24]GSK, 2021). Bei den im Dossier dargestellten Tabellen handelt es sich, wie vom IQWiG angemerkt, um die Ergebnisse der Domänen „physical functioning“ und „mental health“. Dieser Übertragungsfehler betraf nur die zwei Tabellen zu den stetigen Analysen. Die im Dossier dargestellten Responderanalysen sind korrekt, wurden jedoch vom IQWiG nicht bewertet. Die korrekten Ergebnisse der stetigen Analysen für den Physical Component Summary (PCS) und den Mental Component Summary (MCS), die im Rahmen des Dossiers in Modul 5 auch mit eingereicht wurden, sind im Folgenden dargestellt ([45]GSK, 2021):

Tabelle S5 (auf Basis von der in Modul 4 dargestellten Tabelle 4-75 – **Neu**): Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	**Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52**		
205687 (SYNAPSE)		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**201**	**206**
	Baseline		
	n	198	205
	Mittelwert	44.78	43.76
	SD	7.822	8.054
	Median	45.39	44.83

	Min/Max	(23.2, 61.8)	(20.0, 63.6)
	Woche 52		
	n	200	206
	Mittelwert	46.70	50.79
	SD	8.105	7.549
	Median	47.18	51.98
	Min/Max	(26.3, 62.0)	(22.0, 64.3)
	Veränderung zu Baseline in Woche 52		
	n	198	205
	LS Mean (SE)	33.11 (1.586)	42.85 (1.559)
	Veränderung LS Mean (SE)	-11.15 (1.586)	-1.41 (1.559)
	Differenz	9.74	
	95% Konfidenzintervall	(5.36, 14.11)	
	p-Wert	<0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [1]	0.44 (0.24, 0.63)	
	statistische Methodik	[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt.	

	Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitendaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet. Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.
Quelle: ([45]GSK, 2021, Tabelle 27.168;[62]GSK, 2020, Tabelle 2.59)	

Tabelle S6 (auf Basis von der in Modul 4 dargestellten Tabelle 4-76 – **Neu**): Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	**Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52**		
205687 (SYNAPSE)		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**201**	**206**
	Baseline		
	n	198	205

Mittelwert	45.49	44.65
SD	10.830	10.647
Median	47.27	45.38
Min/Max	(16.4, 65.0)	(14.2, 63.4)
Woche 52		
n	200	206
Mittelwert	46.58	48.71
SD	11.536	10.690
Median	49.65	51.03
Min/Max	(13.7, 68.1)	(15.4, 63.8)
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	198	205
LS Mean (SE)	34.11 (1.627)	40.79 (1.599)
Veränderung LS Mean (SE)	-10.95 (1.627)	-4.27 (1.599)
Differenz	6.68	
95% Konfidenzintervall	(2.20, 11.17)	
p-Wert	0.004	
Hedges‘ g (95% KI) [1]	0.29 (0.09, 0.49)	
statistische Methodik	[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert,	

		log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitendaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet. Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.
		Quelle: ([45]GSK, 2021, Tabelle 27.169;[62]GSK, 2020, Tabelle 2.59)	
		In beiden Analysen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab. Die Aussage dieser Analysen decken sich mit den im Dossier korrekt dargestellten Responderanalysen mit den Responseschwellen ≥5 und ≥9,4 Punkte für den PCS und ≥5 und ≥9,6 Punkte für den MCS. Hier zeigt sich bei den Responderanalysen mit der etablierten Responseschwelle von ≥5 im PCS, dass 53% der Patient*innen unter Mepolizumab gegenüber 25% im Kontrollarm eine relevante Verbesserung erreichten (SF-36 PCS, RR 0,47 95% KI: [0,33; 0,61]), was nach IQWiG Methodenpapier einem erheblichem	

	Zusatznutzen entspricht. Im MCS erreichten 40% der Patient*innen, die eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab erhielten, eine relevante Verbesserung, gegenüber 27% im Kontrollarm (SF-36 MCS, RR 0,69 95% KI: [0,50; 0,95]), was nach IQWiG Methodenpapier einem geringen Zusatznutzen entspricht. Das IQWiG zieht die im Dossier dargestellten Responderanalysen zum PCS und MCS nicht heran, mit der Begründung, auf die nötige Normierung der Skalenspannweite von 100 auf 63 (PCS) bzw. 64 (MCS) sei nicht eingegangen worden. Dies trifft allerdings nicht zu. Zur Auswertung wurde die von Qualitymetric bereitgestellte Standardsoftware benutzt. PCS und MCS werden gemäß des Manuals zum SF-36 folgendermaßen berechnet: Die Summenkomponenten des SF-36 werden nach einem standardisierten dreistufigen Verfahren berechnet. Zunächst werden alle acht Domänen-Scores (Bereich = 0-100) durch eine lineare z-Score-Transformation standardisiert. Die z-Scores werden berechnet, indem die Mittelwerte der Domänen-Scores für die Normstichprobe 2009 des SF-36 von den Domänen-Scores der einzelnen Patient*innen abgezogen und die Differenz durch die Standardabweichung der Normstichprobe 2009 geteilt wird. Zweitens werden die z-Scores mit den Koeffizienten der Domänen für PCS und MCS multipliziert und über alle acht Domänen summiert. Schließlich werden die t-Scores berechnet, indem die erhaltenen PCS- und MCS-Summen mit 10 multipliziert und zum Produkt 50 addiert werden, um einen Mittelwert von 50 und eine Standard-abweichung von 10 für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe 2009) zu erhalten. Ein T-Score unter 50 bedeutet dementsprechend eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität verglichen	

	mit der Normalbevölkerung, ein T-Score über 50 eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität ([63]Taft, et al., 2001). Die Normierung der Skalenspannweite auf 63 (PCS) bzw. 64 (MCS) wurde, wie im Manual des SF-36 beschrieben durchgeführt. Die erreichten Minima und Maxima in der SYNAPSE-Studie liegen im erwarteten Wertebereich (siehe Tabelle 4-75-Neu & 4-76-Neu). Vorgeschlagene Änderung: Der SF-36 ist ein in der Nutzenbewertung grundsätzlich anerkannter, generischer Lebensqualitätsfragebogen und die Analysen sollten aus Sicht von GSK zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.	
S. 31	(7) **Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (SNOT-22)** <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> *„Für den Endpunkt SNOT-22-Gesamtscore liegen keine Informationen zu einem Schwellenwert vor, anhand dessen die Schwere der durch den SNOT-22 erhobenen Symptome zu Studienbeginn als schwerwiegend oder schwer eingeschätzt werden kann. Daher wird der Endpunkt SNOT-22 in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.“* Position von GSK: Der Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) ist ein qualitativ hochwertiger und weit verbreiteter Fragebogen mit 22 Items umfassender Fragebogen zur Erfassung der spezifischen Symptome und der Lebensqualität von Patient*innen mit chronischer Rhinosinusitis ([64]Liu, et al., 2021). Er ist als	Auch für den Endpunkt SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis) lässt sich für dem Anteil der Patient:innen mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 16,5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ableiten (RR 0,80 [95 %-KI 0,69; 0,93] p-Wert < 0,001).

	Patient-Reported-Outcomes-Tool zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität validiert und steht in verschiedenen Sprachen zur Verfügung. Die 22 Items werden von den Patient*innen selbst ausgefüllt, basierend auf ihrer Erinnerung an ihre Symptome in den letzten 2 Wochen und auf einer 6-Punkte Likert Skala mit 0= kein Problem und 5=größtmögliches Problem gewertet, so dass der Gesamtscore Werte von 0 bis 110 annehmen kann, wobei eine höhere Punktzahl einen größeren Einfluss des Krankheitszustands auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen anzeigt. Aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit kann er auch in der klinischen Routine genutzt werden ([65]Hopkins, et al., 2009). Die MCID für dieses Instrument liegt bei einer Veränderung des SNOT-22-Scores von ≥8.9 ([65]Hopkins, et al., 2009). Da mit dem SNOT-22 Symptome der chronischen Rhinosinusitis und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient*innen gemessen werden, ist dieser Endpunkt patientenrelevant. Der SNOT-22 hat sich als zuverlässiges Messinstrument für erfolgreiche Septumchirurgie erwiesen ([66]Buckland, et al., 2003). Er wird außerdem als geeigneter Fragebogen im Management der chronischen Rhinosinusitis (CRS) empfohlen ([67]Morley, et al., 2006) und seine routinemäßige Verwendung wird als Instrument zur Bewertung der Ergebnisse bei Nasenpolypen empfohlen ([68]Browne, et al., 2006). Zudem liegen auch Schwellenwerte vor, welche die Symptomschwere der CRS mittels SNOT-22 bestimmen. Gemäß der Validierungsstudie von Toma et al. wird ein SNOT-22 Score von >50 als „schwer“ definiert (mild: 8 – 20; mittelschwer: > 20 – 50); schwer: > 50 – 110) ([69]Toma, et al., 2016). Darüber hinaus definieren Fokkens et al. im European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps bereits	

	einen SNOT-22 Score von ≥ 40 als eines der Kriterien für die Indikation einer Biologikatherapie bei Patient*innen mit CRSwNP ([32]Fokkens, et al., 2020). Die Therapie mit Biologika ist erst indiziert, wenn Patient*innen mit CRSwNP auch nach einer Nasenpolypenoperation und ggf. SCS-Gabe noch schwere Symptome aufweisen. Das besagt das Therapieschema des EPOS 2020 ([32]Fokkens, et al., 2020). Der gemittelte Baselinewert lag in der SYNAPSE-Studie bei 64.1. Demnach ist sowohl unter Berücksichtigung der Schwellenwerte gemäß Toma et al. als auch gemäß EPOS 2020 der in der SYNAPSE-Studie angegebene gemittelte Baselinewert des SNOT-22 als schwer zu betrachten. Dies spiegelt sich auch genau so im zugelassenen Anwendungsgebiet von Mepolizumab wider, da die Therapie bei Patient*innen mit <u>schwerer</u> CRSwNP angezeigt ist ([1]GSK, 2021;[2]GSK, 2021). Vorgeschlagene Änderung: Gemäß GSK sollte der Endpunkt SNOT-22 in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet werden.	
S. 29	(8) **Subgruppenanalysen** <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> *„Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen sind nicht verwertbar. Dies hat folgende Gründe: Für die Morbiditätsendpunkte nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben mittels einer VAS, ist anhand der Angaben des pU davon auszugehen, dass die Subgruppenanalysen auf den stetigen Auswertungen beruhen. Für die vorliegende Nutzenbewertung*	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

	ist allerdings eine Analyse basierend auf der herangezogenen Responderanalyse mit Responsekriterium von 15 % (≥ 1,5 Punkte) relevant (siehe Abschnitt 2.4.1). *Die Subgruppenanalysen zu dem Morbiditätsendpunkt SNOT-22 und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben über den SF-36v2) basieren auf Responderanalysen, die auf Grundlage von Responsekriterien durchgeführt wurden, die in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Für den SNOT-22 wählt der pU die MID ≥ 8,9 Punkte als Grundlage für die Analyse. Für die Nutzenbewertung wären jedoch Subgruppenanalysen basierend auf dem Responsekriterium von 15 % (≥ 16,5 Punkte) relevant. Diese legt der pU allerdings nicht vor. Für die Summenscores PCS und MSC des SF-36v2 wählt der pU jeweils die MID ≥ 5 Punkte. Auch hier wäre eine Analyse basierend auf dem Responsekriterium von 15 % (≥ 9,4 Punkte für den PCS bzw. ≥ 9,6 Punkte für den MCS) relevant. […]* *Weiterhin geht aus der Darstellung des pU nicht hervor, welche Methodik zur Berechnung der Subgruppenergebnisse und zur Durchführung der Interaktionstestung verwendet wurden. Auch gibt der pU für die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten SNOT-22, SF-36v2 und Nebenwirkungen nicht an, auf welchem Effektmaß die Interaktionstestungen basieren. Es ist zu vermuten, dass das Odds Ratio (OR) zur Durchführung der Interaktionstestungen verwendet wurde. Erforderlich wäre jedoch ein Test auf Subgruppeneffekte bezüglich des Effektmaßes relatives Risiko (RR). Bei den 2 Effektmaßen kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Beurteilung einer Effektmodifikation kommen.* Position von GSK: **Die Umsetzung der Subgruppenanalyse erfolgte auf Endpunktebene wie folgt:**	

	- Für die Morbiditätsendpunkte nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben mittels einer VAS, beruhen die Subgruppenanalysen auf den stetigen Auswertungen. - Für den Endpunkt SNOT-22 und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den SF-36v2) wurden Subgruppenanalysen basierend auf Responderanalysen durchgeführt. Dazu wurden etablierte Responseschwellen herangezogen. Die vom IQWiG vorgeschlagene pauschale 15% Responseschwelle wurde im Rahmen ergänzender Analysen – außerhalb von Subgruppenanalysen – für alle relevanten Endpunkte angewendet und im Dossier dargestellt. - Für die Nebenwirkungsendpunkte wurden die Subgruppenanalysen basierend auf den Anteil der Patient*innen, bei denen eine Nebenwirkung beobachtet wurde, durchgeführt. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden somit Subgruppenanalysen durchgeführt und im Einklang mit der Dossiervorlage des G-BA im Dossier dargestellt. **Zur Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen:** Für stetige Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für jede Subgruppe unter Verwendung eines MMRM durchgeführt (MMRM= Mixed Models for Repeated Measures). Für Responder-Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für jede Subgruppe unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt. Für Nebenwirkungsendpunkte wurden Subgruppenanalysen für jede Subgruppe basierend auf den rohen Zahlen/Häufigkeiten	

	unter Berechnung des Odds Ratio, Relativen Risikos und der Risikodifferenz durchgeführt, wobei der p-Wert über den exakten Test von Fisher bestimmt wurde. Für Time-to-Event-Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für jede Subgruppe unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells durchgeführt. Für den Endpunkt „Nasenpolypenoperation – Jahresrate“ wurden Subgruppenanalysen für jede Subgruppe unter Verwendung eines Negativen-Binomialmodells durchgeführt. **Zur Methodik der durchgeführten Interaktionstestungen auf mögliche Effektmodifikation:** Laut der Dossiervorlage ist folgendes methodisches Vorgehen gefordert: *„Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden.“* Falls statistische Modelle präspezifiziert waren, wurden zur Interaktionstestung daher die bestehenden Modelle um die Kovariate „Subgruppe“ sowie um den geforderten Interaktionsterm „Subgruppe*Behandlung“ erweitert ([70]EMA, 1998). Zur Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation wurde der p-Wert des Interaktionsterms herangezogen und für jede Subgruppe separat berechnet. Falls keine Modelle präspezifiziert waren, wie z. B. bei der Untersuchung von Nebenwirkungsendpunkten, wurden Modelle verwendet, die so einfach wie möglich waren und nur die Effekte „Behandlung“, „Subgruppe“ sowie die Interaktion „Behandlung*Subgruppe“ beinhalteten ([70]EMA, 1998). Auch hier wurde zur Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation der p-Wert des Interaktionsterms herangezogen. Interaktionstestungen im Rahmen von	

	Nebenwirkungsendpunkten wurden somit unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodels durchgeführt. Entsprechend guter wissenschaftlicher Praxis wurden u.a. für die Endpunkte SNOT-22, SF-36v2 und Nebenwirkungen Interaktionstestungen basierend auf dem Effektmaß Odds Ratio durchgeführt. Die Fokussierung auf das Effektmaß Relatives Risiko anstelle von Odds Ratio ist weder in der Dossiervorlage noch im IQWiG-Methodenpapier gefordert. Die im Dossier verwendete Methodik wurde von GSK bereits in früheren Dossiers angewandt und führte zu keiner Kritik seitens des IQWiG oder G-BA ([71]GSK, 2018;[72]GSK, 2018). Bei den im Dossier dargestellten Subgruppenauswertungen und Interaktionstestungen wurden somit die entsprechenden Vorgaben aus der Dossiervorlage des G-BA eingehalten. Daher sind die entsprechenden Ergebnisse aus Sicht von GSK verwertbar. Vorgeschlagene Änderung: Alle im Dossier dargestellten Subgruppenauswertungen erfüllen die Dossiervorlagen und sind daher uneingeschränkt verwertbar.	
S. 39 - 41	(9) **Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation** <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u> *„Trotz einer laut pU repräsentativen Alters- und Geschlechtsverteilung dieses Datensatzes, lässt sich angesichts der Gesamtanzahl gesetzlicher Krankenkassen in Deutschland bei der Betrachtung des Datensatzes einer einzigen Krankenkasse die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich*	Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten aus dem vorangegangenen Beschluss des G-BA im Indikationsgebiet CRSwNP aus dem Jahr 2020[9] zugrunde gelegt. Wie bereits im vorangegangenen Beschluss in der CRSwNP ausgeführt, sind die angegebenen Patientenzahlen jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer sich

[9] Beschluss des GBA nach § 35a SGB V vom 14. Mai 2020 für den Wirkstoff Dupilumab.

	der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewerten und ist dadurch mit Unsicherheit behaftet." *„Es liegen Unsicherheiten hinsichtlich der Auswahl der ATC-Codes und OPS-Codes zur Identifikation der indikationstypischen Arzneimittel sowie Operationen und Prozeduren vor. Die Auswahl wird nicht erläutert und kann daher nicht vollständig nachvollzogen werden."* Position von GSK: Zur Herleitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation, führte GSK eine Kassendatenanalyse (Auswertung von Abrechnungsdaten Gesetzlicher Krankenkassen) zur Untersuchung der Prävalenz von unzureichend kontrollierter schwerer CRSwNP in Kooperation mit Ingress-Health durch. Die Grundlage für die Kassendatenanalyse bildet ein anonymisierter Falldatensatz der AOK PLUS. Die verwendeten Daten basieren auf dem Untersuchungszeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2019. Innerhalb der AOK PLUS gibt es ca. 3,4 Millionen Versicherte aus den Regionen Sachsen und Thüringen ([48]Ingress, 2021). Dies entspricht etwa 50% der dortigen Bevölkerung und etwa 4,4% der gesetzlich versicherten Bevölkerung in Deutschland. Mit einem signifikanten Unterschied im Behandlungsmuster zwischen Patient*innen, die in der AOK PLUS versichert sind, und den Patient*innen in anderen Krankenkassen und anderen deutschen Regionen ist aufgrund einheitlicher Regelungen im Gesundheitswesen, Datenerfassungsanforderungen und Zugang zu Gesundheitsressourcen nicht zu rechnen. Die Ergebnisse der Kassendatenanalyse wurden im Rahmen eines Manuskripts zusammengefasst. Das Manuskript wurde bereits vom Allergy Journal (European Journal of Allergy and	einerseits auf Patienten mit bereits erfolgter Verordnung von INCS beschränkt und andererseits einen zeitlichen Abstand von 4 Quartalen zwischen der letzten dokumentierten Diagnose und einer vorherigen Nasennebenhöhlenoperation zu Grunde legt. Es liegt in der Gesamtschau eine Unterschätzung vor.

	Clinical Immunology) akzeptiert und wird in Kürze publiziert ([49]Starry, et al., 2021). Die Kassendatenanalyse ist somit auch in einem hochrangigen Peer-Reviewed-Journal (Impact-Faktor 13,146) ([73]EAACI, 2022) als repräsentativ anerkannt worden. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von GSK handelt es sich um eine repräsentative Stichprobe für die gesamte GKV-Population in Deutschland.	
S. 43	(10) **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen** *Zitat aus der Nutzenbewertung des IQ*WiG *„Es fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe für Mepolizumab, die für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [19] an, die der pU nicht berücksichtigt."* Position von GSK: Fertigpen und Fertigspritze sind die bei dieser Indikation die präferierten Darreichungsformen. Das Pulver hat hier lediglich eine historische Bedeutung, da es die erste zugelassene Darreichungsform und bei einer feilgebotenen Menge von 100 mg auch eine Dosisreduktion für die Anwendung bei Kindern in der ersten zugelassenen Indikation schweres eosinophiles Asthma möglich ist ([1]GSK, 2021;[2]GSK, 2021). Selbst wenn das Pulver für die Indikation CRSwNP angewendet wird, so würde es in den verordnenden Zentren rekonstituiert, wofür lediglich steriles Wasser für Injektionszwecke erforderlich ist. Eine Rekonstitution in einer Apotheke ist nicht notwendig und damit auch im GKV-System nicht wirtschaftlich und somit auch nicht erbringbar. Eine Rekonstitution in der Apotheke wäre allein logistisch nicht möglich, da eine rekonstituierte Lösung eine begrenzte	Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

	Verwendbarkeit hat und für den Transport die Einhaltung der Kühlkette gewährleistet sein muss. Gemäß Fachinformation von Mepolizumab sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden ([2]GSK, 2021). Die Verabreichung in der Praxis ist mit den Konsultationspauschalen abgegolten. Dem Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen der KBV ist zu entnehmen, dass subkutane Injektionen (wie in dem vorliegenden Fall) nicht gesondert abgerechnet werden können ([74]KBV, 2022). Selbst wenn dies separat berechnungsfähig wäre, so entständen aufgrund der Gesamtvergütung der ambulanten Leistungen keine Mehrausgaben für das GKV-System. Vorgeschlagene Änderung: Durch die Verabreichung von Mepolizumab entstehen somit, unabhängig von der Darreichungsform, keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten von Mepolizumab entsprechen den in Modul 3.3, Tabelle 3-23 (Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)) ausgewiesenen Kosten.	

Literaturverzeichnis

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen, Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2021 22.09.2021. Available from: https://www.fachinfo.de/suche/fi/022573.

2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 2021 12.03.2022. Available from: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020888.

3. Han JK; Bachert C; Fokkens W; Desrosiers M; Wagenmann M; Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2021.

4. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1302 Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 02.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-151_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

5. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1301 Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 02.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-152_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

6. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1306 Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 02.03.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-150_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf.

7. Hall R; Trennery C; Chan R; Gater A; Bradley H; Sikirica MV, et al. Understanding the patient experience of severe, recurrent, bilateral nasal polyps: a qualitative interview study in the United States and Germany. Value in Health. 2020; 23(5): 632-41.

8. Tomassen P; Vandeplas G; Van Zele T; Cardell L-O; Arebro J; Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016; 137(5): 1449-56. e4.

9. Sun C; Ouyang H; Luo R. Distinct characteristics of nasal polyps with and without eosinophilia☆. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2017; 83: 66-72.

10. Bachert C; Bhattacharyya N; Desrosiers M; Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Journal of Asthma and Allergy. 2021; 14: 127-34.

11. Kim HJ; Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. Immune Netw. 2020; 20(3).

12. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.

13. Klimek L; Förster-Ruhrmann U; Becker S; Chaker A; Strieth S; Hoffmann T, et al. Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem–Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf-und Halschirurgie (DGHNOKHC). Laryngo-Rhino-Otologie. 2022; 99(08): 511-27.

14. GSK, GlaxoSmithKline. STUDIENSPEZIFISCHES INFORMATIONSBLATT UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNGEN FÜR DIE TEILNEHMER AN EINER KLINISCHEN STUDIE (EudraCT 2016-004255-70; Studie 205687). 2017 18.07.2017.

15. Bachert C; Sousa AR; Lund VJ; Scadding GK; Gevaert P; Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017; 140(4): 1024-31. e14.

16. InEK, Institut für Entgeltsystem im Krankenhaus. Rechercheergebnis InEK DatenBrowser Z88_6 Hauptdiagnosen 2022 15.03.2022. Available from: https://datenbrowser.inek.org/.

17. Weber R; Trautmann A; Randerath W; Heppt W; Hosemann W. ASS-Toleranzinduktion. Hno. 2012; 60(4): 369-83.

18. Stuck B; Beule A; Jobst D; Klimek L; Laudien M; Lell M, et al. Leitlinie „Rhinosinusitis "–Langfassung. HNO. 2018; 66(1): 38-74.

19. Lee JY; Simon RA; Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Journal of allergy and clinical immunology. 2007; 119(1): 157-64.

20. Fruth K; Pogorzelski B; Schmidtmann I; Springer J; Fennan N; Fraessdorf N, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. Allergy. 2013; 68(5): 659-65.

21. Rozsasi A; Polzehl D; Deutschle T; Smith E; Wiesmiller K; Riechelmann H, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. Allergy. 2008; 63(9): 1228-34.

22. BDI, Berufsverband Deutscher Internistinnen und Internisten. Die rechtlichen Aspekte beim „Off-Label-Use" – oder: im Zweifel auf Privatrezept! 2008 20.03.2022. Available from: https://www.bdi.de/politik-und-presse/nachrichten/ansicht/article/die-rechtlichen-aspekte-beim-off-label-use-oder-im-zweifel-auf-privatrezept/.

23. Bachert C; Sousa AR; Han JK; Schlosser RJ; Sowerby LJ; Hopkins C, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022.

24. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mepolizumab (Nucala) Modul 4 A Schwere Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) 2021 15.03.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5257/2021_11_24_Modul4A_Mepolizumab.pdf.

25. Hopkins C; Slack R; Lund V; Brown P; Copley L; Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. 2009; 119(12): 2459-65.

26. DeConde AS; Mace JC; Levy JM; Rudmik L; Alt JA; Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. The Laryngoscope. 2017; 127(3): 550-5.

27. Calus L; Van Bruaene N; Bosteels C; Dejonckheere S; Van Zele T; Holtappels G, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Clinical and translational allergy. 2019; 9(1): 1-11.

28. Loftus CA; Soler ZM; Koochakzadeh S; Desiato VM; Yoo F; Nguyen SA, et al., editors. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. International forum of allergy & rhinology; 2020: Wiley Online Library.

29. Hosemann W; Draf C. Danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery. GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery. 2013; 12.

30. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2004; 130(8): 975-8.

31. Chu CT; Lebowitz RA; Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology. 1997; 11(4): 287-92.

32. Fokkens WJ; Lund VJ; Hopkins C; Hellings PW; Kern R; Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020; 58: I-+.

33. FDA, Food and Drug Administration. FILING COMMUNICATION - FILING REVIEW ISSUES IDENTIFIED (BLA 761122/S-006, BLA 125526/S-018. 2020 10.12.2020.

34. FDA, Food and Drug Administration. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (Draft Guidance) 2021 16.03.2022. Available from: https://www.fda.gov/media/154724/download.

35. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 21.03.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6559/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_TrG.pdf.

36. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 890 Dupilumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A19-96) 2020 21.03.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3458/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-505.pdf.

37. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Assesment Report Nucala International non-proprietary name: mepolizumab (Procedure No. EMEA/H/C/003860/II/0035 2021 12.03.2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

38. del Toro E; Portela J. Nasal Polyps. StatPearls [Internet]. 2021.

39. Passali D; Cingi C; Cambi J; Passali F; Muluk NB; Bellussi ML. A survey on chronic rhinosinusitis: opinions from experts of 50 countries. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2016; 273(8): 2097-109.

40. Waljee AK; Rogers MA; Lin P; Singal AG; Stein JD; Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. bmj. 2017; 357.

41. Dalziel K; Stein K; Round A; Garside R; Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. American journal of rhinology. 2006; 20(5): 506-19.

42. Weber R. Aktueller Stand der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie. Laryngo-Rhino-Otologie. 2015; 94(S 01): S64-S142.

43. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab 2020 12.03.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6824/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_ZD.pdf.

44. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for Study 205687: 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) (NP-205687_App-16.1.9_report analysis plan-amend-1. 2020 20.02.2020.

45. GSK, GlaxoSmithKline. CRSwNP - efficacy. 2021 17.03.2021.

46. Bachert C; Beule A. CHRONISCHE RHINOSINUSITIS MIT NASENPOLYPEN: IMMUNOLOGISCHE PROZESSE UND PERSONALISIERTE THERAPEUTISCHE ANSÄTZE. 2022

47. Fokkens WJ; Lund V; Bachert C; Mullol J; Bjermer L; Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019; 74(12): 2312-9.

48. Ingress, Ingress Health. Disease Burden of Patients with Nasal Polyps in Germany: A Claims Database Study (Results Presentation). 2021 26.07.2021.

49. Starry A; Hardtstock F; Wilke T; Weihing J; Ultsch B; Wernitz M, et al. Epidemiology and treatment of patients with Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) - A real-world evidence study from Germany (Manuscript Draft). 2021 21.09.2021.

50. Juniper E; O'byrne P; Guyatt G; Ferrie P; King D. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. European respiratory journal. 1999; 14(4): 902-7.

51. Juniper EF; Svensson K; Mörk A-C; Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respiratory medicine. 2005; 99(5): 553-8.

52. Juniper EF; Bousquet J; Abetz L; Bateman ED; Committee G. Identifying 'well-controlled'and 'not well-controlled'asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respiratory medicine. 2006; 100(4): 616-21.

53. BÄK, Bundesärztekammer; KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli-chen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auf-lage. Version 1. 2020 2020 11.10.2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_2020-09.pdf.

54. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesaus-schusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer-tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab 2017 12.03.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf.

55. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab 2018 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/febc33c3dd9c46fa24ef3a226d67c0f1/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf.

56. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab 2016 07.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5461/11f12c234d0f35df8eb10f446b2379da/2018-12-06_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf.

57. Doty RL; Shaman P; Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiology & behavior. 1984; 32(3): 489-502.

58. Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. World journal of otorhinolaryngology-head and neck surgery. 2015; 1(01): 28-33.

59. Tsetsos N; Markou K; Konstantinidis I, editors. Effect of monoclonal antibodies on olfactory dysfunction caused by chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. International forum of allergy & rhinology; 2020: Wiley Online Library.

60. Reilly MC; Zbrozek AS; Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993; 4(5): 353-65.

61. Reilly, Reilly Associates. WPAI Scoring 2021 18.10.2021. Available from: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html.

62. GSK, 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) (NP-205687_!Study-report). 2020 23.06.2020.

63. Taft C; Karlsson J; Sullivan M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? Quality of Life Research. 2001; 10(5): 395-404.

64. Liu DT; Phillips KM; Speth MM; Besser G; Mueller CA; Sedaghat AR, editors. Exploring possibilities for shortening the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using item response theory. International Forum of Allergy & Rhinology; 2021: Wiley Online Library.

65. Hopkins C; Gillett S; Slack R; Lund V; Browne J. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clinical otolaryngology. 2009; 34(5): 447-54.

66. Buckland J; Thomas S; Harries P. Can the Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) be used as a reliable outcome measure for successful septal surgery? Clinical Otolaryngology & Allied Sciences. 2003; 28(1): 43-7.

67. Morley A; Sharp H. A review of sinonasal outcome scoring systems-which is best? Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. 2006; 31(2): 103-9.

68. Browne JP; Hopkins C; Slack R; Topham J; Reeves B; Lund V, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. The Laryngoscope. 2006; 116(2): 297-302.

69. Toma S; Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. Rhinology. 2016; 54(2): 129-33.

70. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. ICH Topic E 9 - Statistical Principles for Clinical Trials, Step 5, NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96) 1998 14.03.2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf.

71. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (für mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel) Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat (Relvar Ellipta) 2018 16.03.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2309/2018-02-15_Dossier_Fluticasonfuroat-Vilanterol-Trifenatat-D-344.pdf.

72. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta) Modul 4 A COPD 2018 16.03.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2331/2018-02-26_Modul%204A_FF%20UMEC%20VI.pdf.

73. EAACI. Allergy - European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2022 12.03.2022. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/journal/13989995.

74. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen 2022 12.03.2022. Available from: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/1_16239801793396290442041 6.html.

5.2 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab/Nucala®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 01.03.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Mepolizumab (Nucala®) nehmen. Mepolizumab ist angezeigt als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. AstraZeneca plant eine Indikationserweiterung eines bestehenden Produkts zur Behandlung der schweren CRSwNP auf den Markt zu bringen und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 12 ff.	<u>Zu Abschnitt 2.3.2 – Studiencharakteristika</u> Das IQWiG beschreibt auf Seite 12 der Nutzenbewertung die Einschlusskriterien hinsichtlich der Schwere der Erkrankung der Patienten in der Studie SYNAPSE folgendermaßen [1]: *„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 Nasenpolypenscore von ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch) sowie über die letzten 7 Tage vor Randomisierung einen VAS-Score der Gesamtsymptome > 7 und der nasalen Obstruktion > 5 zeigten.“* Auf Seite 12 heißt es weiter: *„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“*	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gleichermaßen kommt das IQWiG bezüglich der *„Einschätzung zum Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten“* auf Seite 16/17 zu folgendem Schluss: *„Gemäß Zulassung ist Mepolizumab für Patientinnen und Patienten indiziert, die eine schwere CRSwNP aufweisen. Eine Definition der Schweregrade der Erkrankung ist verschiedenen Leitlinien nicht oder nicht einheitlich zu entnehmen. Beispielsweise berücksichtigt das europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) eine visuelle Analogskala (VAS) zur Abgrenzung des Schweregrads (VAS > 7: schwere Erkrankung). Die deutsche S2k-Leitlinie Rhinosinusitis nimmt keine Schweregradeinteilung vor. Somit lassen sich insgesamt keine allgemeingültigen Kriterien identifizieren, anhand derer sich die Schwere der chronischen Rhinosinusitis abschätzen lässt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulation geeignet ist, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten.“* Begründet wird diese Einschätzung auf Seite 16 vom IQWiG auf Basis der SYNAPSE Studie folgendermaßen: *„Bei allen in die Studie SYNAPSE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde in den vorausgegangenen 10 Jahren*	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mindestens eine Nasenpolypen-Operation durchgeführt; innerhalb des 2-Jahres-Zeitraums vor Screening hatten etwa 30 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens eine Nasenpolypen-Operation erhalten. Ungefähr die Hälfte (ca. 48 %) der Patientinnen und Patienten erhielt innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening eine Therapie mit OCS (siehe Tabelle 9). Im Studienverlauf erhielten 51 (25 %) der Patientinnen und Patienten im Mepolizumabarm und 74 (37 %) Patientinnen und Patienten im Placeboarm SCS als konservative Therapieeskalation." Anmerkungen AstraZeneca: Das IQWiG erläutert, dass es keine allgemeingültigen Kriterien gibt, anhand derer sich die Schwere der chronischen Rhinosinusitis abschätzen lässt [1]. Grundsätzlich teilt AstraZeneca die Einschätzung, dass sich auf Basis der aktuell verfügbaren Leitlinien keine eindeutigen Kriterien zur Bestimmung der Schwere der Erkrankung definieren lassen und begrüßt diesbezüglich den Ansatz des IQWiG, alternative Charakteristika zur Einordnung heranzuziehen. AstraZeneca unterstützt insbesondere angesichts des Mangels an allgemeingültigen Kriterien in Leitlinien die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, hat der GBA Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Herangehensweise des IQWiG und sieht die zur Bewertung der ausreichenden Schwere der Erkrankung herangezogenen Kriterien (z.B. Nasenpolypenoperation, OCS-Gabe, typische Symptome und Komorbiditäten) als relevante krankheitsspezifische Kennzeichen für die Einstufung der Schwere der Erkrankung an, welche sich auf andere Verfahren mit einem vergleichbaren Anwendungsgebiet übertragen lassen. Diese Einschätzung wird durch die Einschätzung des EPOS, welches beispielsweise eine Nasenpolypenoperation und OCS-Therapie als Behandlungsalternativen für Patient:innen mit schwerer CRSwNP aufführt, unterstützt [2].	Mit dem Dossier wurden allerdings für die Bewertung des Zusatznutzens der Add-On-Therapie mit Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat), keine vergleichenden Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der Nutzenbewertung eignen. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt und der Beschluss bis 1. Dezember 2022 befristet.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). IQWiG-Bericht Nr. 1306 Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1. Vom 25.02.2022 [Zugriff: 11.03.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5259/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Mepolizumab_D-746.pdf

2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology 2020. 2020 Suppl. 29: 1-1464 [Zugriff: 14.03.2022]. https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_29.pdf

5.3 Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala®)
Stellungnahme von	*Sanofi Aventis Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller des Wirkstoffes Dupilumab (Dupixent®) zur Behandlung von u.a. schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, möchte die Sanofi Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Mepolizumab (Nucala®) im Anwendungsgebiet schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen bei Erwachsenen Patienten zu folgenden Punkten Stellung nehmen:	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3, Tabelle 2	**Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar** Anmerkung: In der vom G-BA zur Verfügung gestellten Dokumentation „Recherche und Synopse zur Bestimmung der zVT“ werden relevante Meta-Analysen, G-BA Beschlüsse, Leitlinien und Stellungnahmen von Fachgesellschaften übersichtlich aufgeführt. Allerdings ist die daraus resultierende Festlegung der zVT nicht nachvollziehbar. Speziell die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ wäre bei der Festlegung der zVT bei dieser Nutzenbewertung aufschlussreich gewesen. So wird in der „Informationen-zVT_Mepolizumab_D-746“ auf den bestehenden G-BA Beschluss zu Dupilumab in der gleichen Indikation CRSwNP hingewiesen (Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen) als auch europäische Leitlinien aufgeführt (EPOS 2020), die den Einsatz von Dupilumab empfehlen [1]. Bei der	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Festlegung der zVT für Mepolizumab wurde Dupilumab allerdings nicht berücksichtigt. Vorgeschlagene Änderung: Bereitstellung von tragenden Gründen für die Festlegung der zVT durch den G-BA, um getroffene Entscheidungen zum Ein- bzw. Ausschluss von Evidenz nachvollziehbar zu gestalten	

Literaturverzeichnis

1. Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Version 1.0 [Zugriff: 09.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5259/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Mepolizumab_D-746.pdf

5.4 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen), Nr. 1306, A21-150, Version 1.0, Stand: 25.02.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die chronische Rhinosinusitis (CSR) ist eine symptomatische Entzündung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen über mehr als zwölf Wochen mit konsekutivem Gewebeumbau. In Abhängigkeit vom Vorhandensein rhinoskopisch oder endoskopisch sichtbarer Polypen unterscheidet man die CRSwNP (CRS mit Polypen) von der CRSsNP (CRS ohne Polypen). Bei der CRSsNP dominieren T-Zellen vom Typ Th1 und neutrophile Granulozyten (Typ-1-Inflammation). Dagegen liegt der CRSwNP der gleiche Pathomechanismus zugrunde wie dem Asthma und der atopischen Dermatitis: Die Entzündung wird aufrecht gehalten von Th2-Zellen und eosinophilen Granulozyten (Typ-2-Inflammation). Typische Beschwerden der CRSwNP sind eine behinderte Nasenatmung, Sekretion, Gesichtsschmerz und Riechstörung. **Arzneimittel** Interleukin-5 (IL-5) spielt eine wichtige Rolle bei der Typ-2-Inflammation. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper, der gegen IL-5 gerichtet ist und verhindert, dass IL-5 an seinen Rezeptor auf der Zelloberfläche von Eosinophilen bindet. Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Proliferation, Infiltration und Aktivierung von Eosinophilen reduziert. Mepolizumab wird als fixe Dosis von 100 mg alle vier Wochen subkutan verabreicht.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mepolizumab ist bereits seit 2015 zugelassen als Zusatzbehandlung bei schwerem eosinophilem Asthma. 2021 wurde Mepolizumab nach anderen Indikationserweiterungen auch als Zusatztherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Basistherapie der CRSwNP ist dabei die Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS).	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. 8</td><td><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>
Der Zusatznutzen von Mepolizumab wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CRSwNS. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.
Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab<table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr><tr><td>Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann</td><td>eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)[b]</td></tr><tr><td colspan="2">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
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 Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.
CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen</td></tr></table>Basistherapie der CRS sind INCS. Unterstützend werden Nasenspülungen mit physiologischer Kochsalzlösung empfohlen. Bei Versagen der konservativen Therapie kann eine funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (FESS) indiziert sein, um die Ventilation durch Entfernung anatomischer Engstellen zu</td><td>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.
Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verbessern und die Entzündungslast durch Resektion der Polypen zu verbessern. Bei CRSwNP kommt außerdem im Rahmen einer Schubtherapie die kurzzeitige orale Gabe von Glukokortikoiden infrage. Bei gesicherter AERD (Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung) wird eine adaptive Desaktivierungsbehandlung empfohlen (1). Aus Sicht der AkdÄ entspricht die durch den G-BA festgelegte ZVT den Empfehlungen aktueller Leitlinien.	
IQWiG Dossier-bewertung S. 9–16 Dossier pU, Modul 4A S. 66–75	**Eingeschlossene Studien** Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie **SYNAPSE** vorgelegt: Studiendesign • doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie Studiendauer • Run-in-Phase 4 Wochen, Behandlung 52 Wochen, Nachbeobachtung 24 Wochen Studienpopulation • 407 Patientinnen und Patienten Einschlusskriterien	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung auf den nächsten Seiten verwiesen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	• CRSwNS mit bilateralen Nasenpolypen und NPS (Nasenpolypenscore) ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch), bestätigt durch Endoskopie oder Computertomographie
	• ≥ achtwöchige Behandlung mit INCS vor Screening
	• ≥ 1 Nasenpolypenoperation in den letzten zehn Jahren
	• aufgrund der Erkrankungsschwere Bedarf einer erneuten Nasenpolypenoperation (2), operationalisiert als
	  • VAS (visuelle Analogskala) nasale Obstruktion > 5
	  • VAS Symptom-Gesamtscore > 7
	<u>Ausschlusskriterien</u> (Auswahl)
	• geplante Operation zur Entfernung von Nasenpolypen oder Warteliste für eine solche Operation (Einschluss möglich bei Einverständnis der Patientin bzw. des Patienten zur Absage des Termins bzw. Wartelistenplatzes) (2)
	• Nikotinkonsum aktuell oder in den letzten sechs Monaten (2)
	<u>Studienmedikation</u>
	• Mepolizumab 100 mg/ml oder Placebo s.c. alle vier Wochen
	<u>Basistherapie (obligat)</u>
	• Mometasonfuroat intranasal 2 mal täglich 2 Stöße à 50 µg, bei Unverträglichkeit Reduktion auf 1 mal täglich 2 Stöße à 50 µg möglich	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<u>Primäre Endpunkte</u>
• Veränderung NPS zu Woche 52
• mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49–52

<u>Patientencharakteristika</u>
Die Studie SYNAPSE schloss überwiegend (92 %) europäische und kaukasische Patientinnen und Patienten ein. Informationen zum Anteil deutscher Patientinnen und Patienten liegen nicht vor. Die an der Studie Teilnehmenden waren mehrheitlich männlich mit einem Altersdurchschnitt von 49 Jahren. Asthma war mit 71 % eine häufige Komorbidität. Im Placebo-Arm bestand bei mehr Patientinnen und Patienten eine AERD als im Interventionsarm (siehe Tabelle 2). Aus Sicht des IQWiG wird hierdurch nicht die Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme infrage gestellt. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie SYNAPSE
<table>
<tr><th></th><th>Mepolizumab
(n = 206)</th><th>Placebo
(n = 201)</th></tr>
<tr><td>Alter, MW [Jahre]</td><td>49</td><td>49</td></tr>
<tr><td>männliches Geschlecht [%]</td><td>67</td><td>62</td></tr>
<tr><td>Dauer der Erkrankung, MW [Jahre]</td><td>11</td><td>12</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Nasenpolypenscore, MW	5	6
VAS Symptom-Gesamtscore, MW	9	9
VAS nasale Obstruktion, MW	9	9
SNOT-22 Score, MW	64	64
AERD [%]	22	31
Asthma [%]	68	74

AERD: Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung; MW: Mittelwert; SNOT-22: 22-Item Sino-Nasal Outcome Test; VAS: visuelle Analogskala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (maximal vorstellbare Beschwerden)

Die Anwendung von Mepolizumab ist laut Zulassung beschränkt auf Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP. Die deutsche S2k-Leitlinie unterscheidet nicht zwischen verschiedenen Schweregraden der CRSwNP (1). Dagegen klassifiziert das europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) die CRSwNP je nach Symptomausprägung als „kontrolliert", „teilweise kontrolliert" und „unkontrolliert". Im Rahmen von Studien gilt dabei laut EPOS die CRSwNP als unkontrolliert, wenn die typische Symptomatik der CRSwNP (behinderte Nasenatmung, Sekretion, Gesichtsschmerz, Geruchsstörung, Schlafstörung) in der VAS überwiegend über 5 liegt (Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (maximal vorstellbare Beschwerden)). Weitere Aspekte, die auf eine unkontrollierte CRSwNP hinweisen, sind laut EPOS eine pathologisch veränderte Schleimhaut in der Endoskopie sowie die Notwendigkeit von Antibiotika oder oralen Glukokortikoiden (OCS) in den letzten sechs Monaten (3).

Abweichend von den definierten Einschlusskriterien lag bei 18 % der Patientinnen und Patienten der NPS unter 5 (17 % im

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Interventionsarm, 20 % im Kontrollarm). Dennoch erfüllt die Studienpopulation von SYNAPSE aus Sicht der AkdÄ die EPOS-Kriterien der unkontrollierten CRSwNP: Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen eine hohe Symptomlast auf und hatten ganz überwiegend endoskopisch nachgewiesene, bilaterale Schleimhautveränderungen. Angaben zur Antibiotikatherapie der CRSwNP liegen nicht vor, etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten benötigte jedoch im vorausgehenden Jahr mindestens einmalig OCS aufgrund der CRSwNP. Die Studienpopulation repräsentiert somit eine spezielle, schwer erkrankte Teilgruppe von Patientinnen und Patienten mit CRS, die trotz Standardtherapie (INCS kombiniert mit chirurgischen Interventionen) keine Symptomkontrolle erreicht. Die untersuchte Population entspricht deshalb nach Einschätzung der AkdÄ der zulassungskonformen Zielgruppe von Mepolizumab. Zusätzliche Angaben zur Adhärenz der Patientinnen und Patienten gegenüber INCS wären wünschenswert gewesen.	
IQWiG Dossier-bewertung S. 17–19, 22 Dossier pU, Modul 4A S. 71–75	**<u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u>** Nach Einschätzung des IQWiG ist die Studie SYNPAPSE grundsätzlich zur Nutzenbewertung geeignet. Das IQWiG bezweifelt jedoch, dass Patientinnen und Patienten mit **AERD** adäquat behandelt wurden: Während der Studie erhielten nur 5 % der Patientinnen und Patienten mit AERD eine adaptive Desaktivierung (5 von 108 Patientinnen/Patienten) und auch vor Studienbeginn erfolgte eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei lediglich 4 % der Patientinnen und Patienten; bezüglich der Vorbehandlung ist	Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten Studie SYNAPSE mit Auswertungen zu Woche 52 vorgelegt. Bei der Studie SYNAPSE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zudem unklar, ob die ASS-Therapie im Rahmen einer adaptiven Desaktivierung erfolgte. Die S2k-Leitline spricht eine starke Empfehlung dafür aus, bei Patientinnen und Patienten mit gesicherter AERD und Rezidiv-Polyposis eine adaptive Desaktivierung zu beginnen (1). Die geringe Häufigkeit adaptiver Desaktivierungen erscheint somit bei der Studienpopulation – ausschließlich Patientinnen und Patienten mit hohem NPS trotz vorausgegangener Nasenpolypenoperation – nicht leitlinienkonform. Allerdings ist die adaptive Desaktivierung in der Praxis aufgrund von Nebenwirkungen häufig nur schwer umzusetzen, sodass bei vielen Patientinnen und Patienten keine adäquate Therapie der AERD erfolgt. Zudem ist eine relevante Beeinflussung der Studienergebnisse durch die nicht leitlinienkonforme Behandlung der AERD unwahrscheinlich: Lediglich drei Patientinnen/Patienten mit AERD ohne adaptive Desaktivierung nahmen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) an mehr als drei Studientagen ein, der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten mit AERD (80 %) erhielt im Studienverlauf keinerlei NSAR. Das IQWiG kritisiert außerdem, dass unklar ist, wie viele geplante **Nasenpolypenoperationen** aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien bei Studienbeginn abgesagt wurden. Zudem fehlen Angaben, ob die Empfehlung zur Operation durch den Studienarzt oder den behandelnden Arzt außerhalb der Studie erfolgte. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG darin zu, dass eine	Eingeschlossen wurden Erwachsene mit mindestens zwei seit ≥ 12 Wochen anhaltenden Symptomen der chronischen Rhinosinusitis mit rezidivierenden bilateralen Nasenpolypen und mindestens einer Nasenpolypen-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre vor Studieneinschluss. Die eingeschlossenen Erwachsenen mussten zudem eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) vor Screening aufweisen. In die Studie SYNAPSE wurden insgesamt 414 Patientinnen und Patienten[10] randomisiert (1:1) einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 206) oder Placebo (N = 201) zugeteilt. Primäre Endpunkte waren die mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49-52 und die Veränderung des Nasenpolypenscores zu Woche 52. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

[10] Von den 414 randomisierten Patientinnen und Patienten wurden 7 irrtümlich randomisiert und nachträglich ausgeschlossen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verzögerung indizierter Operationen nicht auszuschließen ist. Dies wirkt sich in erster Linie auf die Symptomlast der Patientinnen und Patienten aus. Nach Einschätzung der AkdÄ wird die Indikationsstellung zur Operation – eine funktionierende Verblindung vorausgesetzt – durch das Design nicht beeinflusst. Der dritte Kritikpunkt des IQWiG bezieht sich auf die in der Studie SYNAPSE angewandte **Ersetzungsstrategie**: Bei 23 % der Patientinnen und Patienten unter Placebo und bei 9 % der Patientinnen und Patienten unter Mepolizumab erfolgte eine Nasenpolypenoperation. Diese Patientinnen und Patienten erhielten weiterhin ihre Studienmedikation und nahmen unverändert an den Studienvisiten teil. Dennoch wurde den Patientinnen und Patienten der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen. Der Primärpublikation ist zu entnehmen, dass diese präspezifizierte Ersetzungsstrategie für alle VAS-Scores, den SNOT-22(22-Item Sino-Nasal Outcome Test)-Score sowie den NPS gewählt wurde (4). Nach Einschätzung der AkdÄ spiegelt diese „Non-Responder-Ersetzung“ nicht die Versorgungsrealität wider, da nach einer Nasenpolypenoperation die konservative Therapie der CRSwNP regelhaft weitergeführt wird, um persistierende Symptome zu lindern und Rezidive zu vermeiden. In die Beurteilung der Effektivität von Mepolizumab müssten deshalb die Daten aller Patientinnen und Patienten einfließen, auch die der kürzlich operierten. Da Nasenpolypenoperationen zumindest kurz- bis mittelfristig die Symptomatik der CRSwNP bessern und deutlich mehr Werte im Placebo-Arm als im Kontroll-Arm ersetzt wurden,	

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>führt die gewählte Ersetzungsstrategie aus Sicht der AkdÄ zu einer Überschätzung der Symptombesserung durch Mepolizumab.</td><td></td></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. 20–29

Dossier pU, Modul 4A S. 83–138, 177–188, 192–203</td><td><u>Endpunkte</u>

In der Interventionsgruppe erfolgten signifikant weniger Nasenpolypenoperationen als in der Kontrollgruppe. Dies ist konsistent zu der signifikant stärkeren Reduktion des NPS unter Mepolizumab. Auch die von Patienten berichtete Symptomatik der CRSwNP, operationalisiert als VAS und SNOT-22-Score, war unter Mepolizumab signifikant gebessert. Die Einzelkomponenten nasaler Ausfluss, Schleim im Rachen und Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich verbesserten sich in der VAS ähnlich stark wie die nasale Obstruktion (siehe Tabelle 3). Bei der Komponente „Geruchssinn“ bestand eine etwas geringere, aber ebenfalls signifikante Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Differenz in der VAS-Veränderung: –1).

Tabelle 3: Effektivität von Mepolizumab in der Studie SYNAPSE
<table><tr><th></th><th>Placebo
(n = 201)</th><th>Mepolizumab
(n = 206)</th></tr><tr><td>Nasenpolypenoperation
Woche 52</td><td>23 %</td><td>9 %</td></tr><tr><td>HR (95 % CI); p-Wert</td><td colspan="2">0,43 (0,25; 0,76); p = 0,003</td></tr><tr><td>Nasenpolypenscore
Veränderung Baseline zu Woche 52</td><td>0</td><td>–1</td></tr></table></td><td>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mepolizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist der Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

<u>Begründung:</u> (...)

<u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u>

Vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse in der schweren CRSwNP erachtet der GBA es als angemessen, mit vorliegendem Beschluss die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern (siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). Gemäß dieser Änderung</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>LS Mean</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Differenz (95 % CI); p-Wert
Hedges‘ g (95 % CI)</td><td colspan="2">–1 (–1; –1); p < 0,001
–0,44 (–0,64; –0,25)</td></tr>
<tr><td>Nasenpolypenscore Responder*
Woche 52</td><td>28 %</td><td>50 %</td></tr>
<tr><td>RR (95 % CI); p-Wert</td><td colspan="2">0,56 (0,42; –0,73); p < 0,001</td></tr>
<tr><td>VAS Symptom Gesamtscore
Veränderung Baseline zu Woche 49–52
LS Mean</td><td>–2</td><td>–4</td></tr>
<tr><td>Differenz (95 % CI); p-Wert
Hedges‘ g (95 % CI)</td><td colspan="2">–2 (–3; –1); p < 0,001
–0,54 (–0,74; –0,34)</td></tr>
<tr><td>VAS Symptom Gesamtscore Responder**
Woche 49–52</td><td>45 %</td><td>67 %</td></tr>
<tr><td>RR (95 % CI); p-Wert</td><td colspan="2">0,66 (0,55; 0,80); p < 0,001</td></tr>
<tr><td>VAS nasale Obstruktion
Veränderung Baseline zu Woche 49–52
LS Mean</td><td>–2</td><td>–4</td></tr>
<tr><td>Differenz (95 % CI); p-Wert
Hedges‘ g (95 % CI)</td><td colspan="2">–2 (–3; –1); p < 0,001
–0,52 (–0,72; –0,33)</td></tr>
<tr><td>VAS nasale Obstruktion Responder**
Woche 49–52</td><td>46 %</td><td>68 %</td></tr>
<tr><td>RR (95 % CI); p-Wert</td><td colspan="2">0,68 (0,56; 0,82); p < 0,001</td></tr>
<tr><td>SNOT-22 Gesamtscore
Veränderung Baseline zu Woche 52
LS Mean</td><td>–4</td><td>–22</td></tr>
<tr><td>Differenz (95 % CI); p-Wert
Hedges‘ g (95 % CI)</td><td colspan="2">–18 (–25; –11); p < 0,001
–0,48 (–0,68; –0,29)</td></tr>
<tr><td>SNOT-22 Gesamtscore Responder***
Woche 49–52</td><td>45 %</td><td>69 %</td></tr>
<tr><td>RR (95 % CI); p-Wert</td><td colspan="2">0,66 (0,54; 0,79); p < 0,001</td></tr>
<tr><td colspan="3">* Verbesserung ≥ 1 Punkt; ** Verbesserung ≥ 1,5 Punkte; *** Verbesserung ≥ 16,5 Punkte</td></tr>
</table>
</td><td>stellt für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Mepolizumab die alleinige Basistherapie mit INCS nicht länger die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ist daher für die vorliegende Bewertung nicht länger relevant. Da die Studie SYNAPSE keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert, kann die Studie folglich nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Mepolizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie SYNAPSE (Auswertungen ohne Ersetzungsstrategie unter Berücksichtigung des IQWiG-Addendums) nachfolgend ergänzend dargestellt, da diese einen Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat zeigen:

<u>Mortalität</u>

In der Studie SYNAPSE traten bis Woche 52 keine Todesfälle auf.

<u>Morbidität</u>

Für die Endpunkte zur Symptomatik (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben über</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Square Mean; RR: relatives Risiko; SNOT-22: 22-Item Sino-Nasal Outcome Test mit Bewertung von 22 Parametern von 0 (keine Beschwerden) bis 5 (maximal vorstellbare Beschwerden); VAS: visuelle Analogskala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (maximal vorstellbare Beschwerden) Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) unterschied sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nicht. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle waren selten und nicht signifikant gehäuft unter Mepolizumab (Mepolizumab vs. Placebo: 5 vs. 2 Patientinnen bzw. Patienten). Schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE traten in beiden Studienarmen gleich häufig auf (6 % bzw. 2 %). **Bewertung von Effektivität und Sicherheit** Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien wurden zu Studienbeginn bei einem unbekannten Anteil der Patientinnen und Patienten indizierte Operationen verschoben (siehe oben). Die Verzögerung durch Terminabsagen und Streichung von Wartelisteplätzen betrifft jedoch beide Studienarme. Dieses Studiendesign stellt deshalb nach Einschätzung der AkdÄ die gezeigte Reduktion von Nasenpolypenoperationen unter Mepolizumab nicht grundsätzlich infrage. Insgesamt rechnet die AkdÄ durch die zugelassenen monoklonalen Antikörper mit einem deutlichen Rückgang von Nasenpolypenoperationen. Daten für einen Vergleich der verschiedenen Antikörpertherapien (Mepolizumab, Omalizumab und Dupilumab) liegen nicht vor. Die typische Symptomatik der CRSwNP, operationalisiert als VAS und SNOT-22, wird konsistent unter Mepolizumab gebessert. Für beide Messinstrumente gibt es keine validierte Minimal important	eine visuelle Analogskala (VAS)) zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (nasale Obstruktion VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; nasaler Ausfluss VAS: RR 0,87 [95 %-KI 0,75; 0,98] p-Wert = 0,022; Verlust des Geruchssinns VAS: RR 0,73 [95 %-KI 0,57; 0,95] p-Wert = 0,007). Auch für den Endpunkt SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis) lässt sich für dem Anteil der Patient:innen mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 16,5 Punkte zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ableiten (RR 0,80 [95 %-KI 0,69; 0,93] p-Wert < 0,001). Für die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung zeigt sich in der Studie SYNAPSE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	difference (MID). Analog zu der Schmerzmedizin (5) kann jedoch aus Sicht der AkdÄ eine Differenz von ≥ 15 % (entsprechend ≥ 1,5 bei VAS bzw. ≥ 16,5 bei SNOT-22) als klinisch relevant angesehen werden. Dies entspricht auch dem durch das IQWiG definierten Responsekriterium. Die Differenz von 15 % wird mit Ausnahme des Geruchssinns bei allen Einzelkomponenten erreicht. Zudem schließen die Konfidenzintervalle der Effektstärken (Hedges' g) nicht den Bereich eines unbedeutenden Effekts (< 0,2) ein. Aus Sicht der AkdÄ sprechen die vorliegenden Daten deshalb zunächst für eine patientenrelevante Symptomreduktion durch Mepolizumab. Wie oben ausgeführt, sind die Effektstärken jedoch potenziell verzerrt durch die gewählte Ersetzungsstrategie und nicht direkt übertragbar auf die Gesamtpopulation schwer erkrankter Patientinnen und Patienten mit CRSwNP (mit und ohne kürzlich erfolgter Nasenpolypenoperation). Aufgrund des Wirkmechanismus von Mepolizumab ist eine höhere Effektivität bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter eosinophiler Entzündung anzunehmen. In der Indikation Asthma wurde diese pathophysiologisch plausible Hypothese bestätigt: Subgruppenanalysen zeigten in der Zulassungsstudie MENSA eine stärkere Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen bei Patientinnen und Patienten mit einer Eosinophilie ≥ 500/ µl als bei Patientinnen und Patienten mit einer Eosinophilenzahl < 500/ µl (6). In der Studie SYNAPSE ist der Zusammenhang zwischen Eosinophilie und Effektivität nicht eindeutig: Zwar wird die VAS nasale Obstruktion nur bei Patientinnen und Patienten mit Eosinophilen > 300/ µl signifikant reduziert, allerdings verbessert sich der NPS bei Patientinnen und Patienten mit geringen	(Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Die Vermeidung insbesondere von wiederholten Operationen der Nasenpolypen nach einer initialen Operation stellt u.a. aufgrund eingriffsspezifischer Komplikationen ein zentrales Therapieziel dar. In der vorliegenden Indikation handelt es sich bei dem Endpunkt der Nasenpolypen-Operationen (NP-OP) grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Eignung der in der vorliegenden Studie vorgenommenen Operationalisierung des Endpunktes. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des SF-36 erhoben. Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Für den SF-36 zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 9,4 Punkte (PCS) bzw. ≥ 9,6 Punkte (MCS) (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 52

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eosinophilenzahlen (< 300/ µl) deutlicher als in den Subgruppen mit Eosinophilen von 300 bis 500/ µl oder Eosinophilen > 700/ µl. Diese inkonsistenten Ergebnisse sind nach Einschätzung der AkdÄ am ehesten durch die kleinen Subgruppen bedingt (n < 70). In der Indikation CRSwNP lässt sich aktuell nicht abschließend beurteilen, inwieweit die Effektivität von Mepolizumab durch die Höhe der Eosinophilen mitbeeinflusst wird. Aus den vorliegenden Daten ergeben sich keine Sicherheitsbedenken. Allerdings liegen nach Einschätzung der AkdÄ keine ausreichenden Langzeitdaten vor, um die Risiken einer Dauertherapie mit Mepolizumab zu beurteilen. Zudem sind ältere Patientinnen und Patienten (≥ 65 Jahre) deutlich unterrepräsentiert (n = 56). Mögliche wichtige Risiken einer langfristigen Therapie mit Mepolizumab sind Veränderungen der Immunreaktion (Infektionen, maligne Erkrankungen), eine negative Beeinflussung kardiovaskulärer Faktoren und Reboundphänomene beim Absetzen von Mepolizumab.	jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat (PCS: RR 0,55 [95 %-KI 0,39; 0,76] p-Wert < 0,001; MCS: RR 0,68 [95 %-KI 0,47; 0,99] p-Wert = 0,03). Nebenwirkungen Für die Endpunkte UE, SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Aufgrund des chronischen Verlaufs steht bei der Therapie der CRSwNP die Symptomlinderung im Vordergrund. Aus Sicht der AkdÄ zeigt die Studie SYNAPSE eine patientenrelevante, konsistente Verbesserung der typischen Symptomatik der schweren CRSwNP. Aufgrund der gewählten Ersetzungsstrategie ist das genaue Ausmaß der Effektivität jedoch nicht sicher beurteilbar. Nach Einschätzung der AkdÄ sind die Effekte von Mepolizumab	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Mepolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP,

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deshalb nicht quantifizierbar. Insgesamt sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“. Für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, hat der GBA Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Mit dem Dossier wurden allerdings für die Bewertung des Zusatznutzens der Add-On-Therapie mit Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat), keine vergleichenden Daten vorgelegt, die sich für die Fragestellung der Nutzenbewertung eignen. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt und der Beschluss bis 1. Dezember 2022 befristet.
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, besteht.	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S2k-Leitlinie "Rhinosinusitis": https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012l_S2k_Rhinosinusitis_2019-04_01.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2022). AWMF-Register-Nummer: 017/049 und 053-012, Stand: April 2017.

2. 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 (Protokoll). Lancet Respir Med 2021; 9: 1141-1153.

3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology 2020; 58: 1-464.

4. 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: 1141-1153.

5. Kelly AM: The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. Emerg Med J 2001; 18: 205-207.

6. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al.: Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 371: 1198-1207.

5.5 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Mepolizumab (Nucala) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht. Mepolizumab in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP (Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Einstufung ergibt sich aus mehreren positiven Effekten bei der Morbidität. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA)

Datum	22. Mär. 2022
Stellungnahme zu	<< Mepolizumab zur Behandlung von CRSwNP>>
Stellungnahme von	*Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)* *Vorsitzender: Prof. Dr. Ludger Klimek, Wiesbaden* *Beirat: PD Dr. Adam Chaker, Klinikum rechts der Isar TU München*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der DGHNO-KHC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V. begrüßt die Zulassung von Mepolizumab für Patient:Innen mit therapierefraktärer chronischer Sinusitis mit Nasenpolypen. Das Biologikum Mepolizumab hat im Vergleich zu anderen bereits zugelassenen Biologika einen einzigartigen Mechanismus, der über Neutralisation von Interleukin-5 gezielt in die eosinophil geprägte chronische Entzündungsreaktion eingreift und effektiv die Größe der Polypen, die Krankheitslast und die Notwendigkeit von Rezidivoperationen reduziert **[1]**. Mepolizumab ist dabei unabhängig von der Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blutbild zu Beginn der Therapie, dem Vorhandensein einer Analgetikaintoleranz oder einem komorbiden Asthma bronchiale wirksam **[2].** Mepolizumab ergänzt daher das therapeutische Arsenal in sinnvoller Weise für diese besondere Patientengruppe, in welcher nicht alle Patient:innen die mechanistisch identische Ursache für Ihre Erkrankung haben und nicht alle Biologika bei jede/r Patient:in gleich gut wirksam sein können.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der DGHNO-KHC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 18	Anmerkung: Seitens des IQWIG wurde in Frage gestellt, ob Patient:Innen mit einer AERD/NERD (NSAID/Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung) im Vorfeld und im Rahmen der Zulassungsstudie SYNAPSE adäquat behandelt worden seien. Vorgeschlagene Änderung: Die Patient:innen in der Synapse Studie erhielten den international akzeptierten *Standard of Care* bestehend aus regelmäßiger Gabe von INCS und operativer Therapie. Begründung: Obwohl manche Expert:innen bis heute an einer Empfehlung für eine ASS-Desaktivierung festhalten, ist, auch bei mechanistisch grundsätzlicher Wirksamkeit die Evidenzlage bei geringeren Fallzahlen in den wenigen publizierten Studien nicht eindeutig. Vor allem das Risiko für schwere Nebenwirkungen einer solchen ASS-Desaktivierung ist im Vergleich zu Biologika sehr hoch **[3]**, wie kürzlich in einer Network-Metanaalyse gezeigt wurde. Gerade bei Patient:innen mit AERD/NERD erreicht Mepolizumab besondere	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Vor dem Hintergrund der Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse in der schweren CRSwNP erachtet der GBA es als angemessen, mit vorliegendem Beschluss die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern (siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie). Gemäß dieser Änderung stellt für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Mepolizumab die alleinige Basistherapie mit INCS nicht länger die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ist daher für die vorliegende Bewertung nicht länger relevant. Da die Studie SYNAPSE keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert, kann die Studie folglich nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Mepolizumab herangezogen werden.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der DGHNO-KHC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17	mechanistische Bedeutung und könnte das Risiko anaphylaktoider Reaktionen auf Analgetika vom NSAID-Typ senken **[4].** Anmerkung: Seitens des IQWIG wurde die Frage gestellt, ob Patient:Innen, die an der SYNAPSE Studie teilnahmen, wirklich einer Operation bedurften. Vorgeschlagene Änderung: Eine der Stärken der SYNAPSE Studie ist die repräsentative Auswahl von Patient:innen mit chronisch therapie-refraktärer CRSwNP. Es handelt sich um diejeingen Patient:innen, welche trotz vormaliger Operation, der Gabe systemischer und lokaler Steroide (Standardtherapie) trotzdem Ihre im Alltag belastenden Symptome nicht kontrollieren konnten und für die deshalb z.B. eine Revisionsoperation in Frage gekommen wäre. Begründung: Die Indikation zur Operation ist bei CRSwNP außer bei akut-infektiösen Exazerbationen oder Superinfektionen nie akut und immer relativ. Die Stärke der SYNAPSE Studie war, dass es keine Fehlinzentivierung für die Patient:innen gab: sie konnten weiter an der Studie teilnehmen, auch wenn sie operiert wurden **[1].**	Die Vermeidung insbesondere von wiederholten Operationen der Nasenpolypen nach einer initialen Operation stellt u.a. aufgrund eingriffsspezifischer Komplikationen ein zentrales Therapieziel dar. In der vorliegenden Indikation handelt es sich bei dem Endpunkt der Nasenpolypen-Operationen (NP-OP) grundsätzlich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Eignung der in der vorliegenden Studie vorgenommenen Operationalisierung des Endpunktes.

Literaturverzeichnis

[1] Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 Oct;9(10):1141-1153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872587.

[2] Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, Maspero JF, Smith SG, Kante O, Karidi-Andrioti DE, Mayer B, Chan RH, Yancey SW, Chaker AM. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. J Allergy Clin Immunol. 2022 Jan 7:S0091-6749(22)00001-X. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.040. Epub ahead of print. PMID: 35007624.

[3] Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2021 Sep 17:S0091-6749(21)01393-2. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.009. Epub ahead of print. PMID: 34543652.

[4] Buchheit KM, Lewis E, Gakpo D, Hacker J, Sohail A, Taliaferro F, Berreondo Giron E, Asare C, Vukovic M, Bensko JC, Dwyer DF, Shalek AK, Ordovas-Montanes J, Laidlaw TM. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug;148(2):574-584. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.043. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34144111.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Mepolizumab (D-746)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. April 2022

von 13:29 Uhr bis 14:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Herr Diessel

Herr Dr. Wernitz

Herr Renninger

Frau Weihing

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Luckhaupt

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Reiter

Angemeldeter Teilnehmender für das **Klinikum rechts der Isar TU München (MRI TUM):**

Herr PD Dr. Chaker

Angemeldeter Teilnehmender für das **Klinikum Wiesbaden:**

Herr Prof. Dr. Klimek

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Phi Long Dang

Frau Surmund

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Atenhan

Herr Azabdaftari

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir sind 30 Sekunden vor der Zeit, aber wir können schon mit den Formalien beginnen. Ich begrüße Sie, sofern heute erstmals hier zugeschaltet, ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns wieder im Anhörungsmarathon. Wir haben die dritte Anhörung zu Mepolizumab, jetzt in einem neuen Anwendungsgebiet, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar 2022 und selbstverständlich das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Zu der Dossierbewertung des IQWiG haben wir Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von GlaxoSmithKline, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich Sanofi Aventis Deutschland und AstraZeneca, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, vom Ärzteverband Deutscher Allergologen sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller bekommen.

Ich muss die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Für GSK sind zugeschaltet Herr Diessel, Herr Dr. Wernitz, Herr Renninger und Frau Weihing, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Luckhaupt, von der DGHO Herr Professor Dr. Reiter – Herr Privatdozent Dr. Chaker vom Klinikum rechts der Isar ist noch nicht eingeloggt –, des Weiteren vom Klinikum Wiesbaden Herr Professor Dr. Klimek, für AstraZeneca Herr Phi Long Dang und Frau Surmund, für Sanofi Frau Dr. Atenhan und Herr Azabdaftari sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Herr Diessel, Sie erhalten heute zum dritten Mal das Wort zu einer Einführung.

Herr Diessel (GSK): Sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundlichen einleitenden Worte. Ich darf kurz für die neu Hinzugekommenen unser Team und mich vorstellen. Wir haben einerseits den altbekannten Herrn Dr. Martin Wernitz aus der Medizin. Neu dabei ist Frau Julia Weihing aus dem Market Access. Herr Marius Renninger kommt aus der Biostatistik. Ich bin Matthias Diessel; ich leite den Bereich Market Access bei GSK.

Mepolizumab wurde erstmals 2015 im Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma bei Erwachsenen zugelassen. Für diese Anhörung ist folgende aktuelle Indikationserweiterung relevant: die schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, kurz CRSwNP. Ich möchte drei Aspekte ansprechen: das Erkrankungsbild, das Ziel der Therapie und die bisherigen Therapieoptionen sowie die Studienergebnisse zu Mepolizumab.

Erstens, zum Erkrankungsbild. Die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen ist mit schwerwiegenden, äußerst belastenden Symptomen verbunden. Die Erkrankten leiden unter Blockierung der Nasenwege, ständig und stark laufender Nase, Einschränkung der Nasenatmung und einer starken Beeinträchtigung des Geruchssinns.

Zweitens, Ziel der Therapie und bisherige Therapieoptionen. Das Ziel der Therapie bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen geht in zwei Richtungen, zum einen, eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität zu erreichen, zum anderen, Operation der Nasenpolypen zu vermeiden oder ihre Zahl zu verringern. Welche Therapieoptionen gibt es? Als Erstlinientherapie kommen intranasale Kortikosteroide zum Einsatz. Sie sind zur lokalen Behandlung von Symptomen geeignet. Sie wirken jedoch nicht gegen die zugrunde liegende systemische Entzündung. Auch systemische Kortikosteroide können eingesetzt werden. Sie können die Symptome kurzzeitig lindern. Systemische Kortikosteroide können allerdings mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein, daher der nur kurze Einsatz. Mepolizumab ist dabei das erste spezifisch gegen die schwere CRSwNP zugelassenes Biologikum, das auf IL-5 wirkt, das der Schlüsselbotenstoff bei der CRSwNP ist. Mepolizumab bekämpft damit spezifisch die der Erkrankung zugrunde liegende Entzündung. Mepolizumab deckt damit den hohen therapeutischen Bedarf bei erwachsenen Patienten mit schwerer

CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Drittens, die Studienergebnisse zu Mepolizumab. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab in der Indikation CRSwNP wurde die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie SYNAPSE mit mehr als 400 Patienten zugrunde gelegt. Hierbei wird Mepolizumab mit der zVT intranasale Kortikosteroide direkt verglichen. Die Kriterien des Vergleichs waren die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Ich möchte hervorheben, dass in der Studie SYNAPSE schwer erkrankte Patienten eingeschlossen waren. Alle hatten schon vor der Studie eine Nasenpolypenoperation. Die Krankheit war so schwerwiegend, dass die Patienten bei Studieneinschluss den Bedarf für eine erneute Operation hatten.

Die Ziele der SYNAPSE-Studie waren für die Patienten bedeutsam. Es sollte erreicht werden, dass die Patienten mehr Zeit bis zur nächsten Operation gewinnen, dass die Zahl der Operationen insgesamt reduziert werden kann. Erreicht wurde der Zeitgewinn bis zur nächsten Operation, es gab eine signifikante Bestätigung mit einer Risikoreduktion von mehr als 50 Prozent. Dabei war der Endpunkt „Zeit bis zur Nasenpolypenoperation“ von der in der Dossierbewertung kritisierten Ersetzungsstrategie nicht betroffen. Der Endpunkt „weniger Operationen“ wurde ebenfalls signifikant erreicht. Der Anteil der Nasenpolypenoperationen konnte von 23 Prozent in der Kontrollgruppe auf 9 Prozent unter Mepolizumab mehr als halbiert werden.

Patienten mit CRSwNP leiden – ich hatte es eingangs kurz beschrieben – erheblich unter den Symptomen ihrer Krankheit. In der SYNAPSE-Studie zeigte Mepolizumab positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte. Die Belastung konnte deutlich gelindert werden: durch eine Verbesserung des Nasenpolypenscores, durch eine Steigerung der Ansprechrate von 28 auf 50 Prozent, deutliche und positive Effekte für nasale Obstruktion, für die Reduktion des nasalen Ausflusses, des Schleims im Rachenraum und des Schmerzes bzw. Druckgefühls im Gesichtsbereich sowie für den Geruchssinn. Auch der Endpunkt SNOT-22 zeigt, dass Mepolizumab die Symptome und zudem die krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten verbessert hat. Hier wurde der Anteil der Responder um mehr als 30 Prozent signifikant erhöht. Die positiven Effekte von Mepolizumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden durch die Ergebnisse aus dem Fragebogen SF-36 bestätigt. Es zeigten sich deutliche Vorteile von Mepolizumab im Vergleich zu einer Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden. In der Studie zeigte Mepolizumab außerdem ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil gegenüber intranasalen Kortikosteroiden allein. Diese Studienergebnisse zur Verträglichkeit fügen sich gut in die Ergebnisse von Studien aus anderen Indikationsgebieten ein, und sie werden aus den Erfahrungen aus dem klinischen Alltag in anderen Indikationen bestätigt.

Es geht um die Frage, ob für Mepolizumab ein medizinischer Zusatznutzen im Vergleich zur zVT intranasale Kortikosteroide bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, vorliegt. Die vorliegende Dossierbewertung hat aus der SYNAPSE-Studie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, da unklar sei, wie sich die ersetzten Daten nach der Nasenpolypenoperation auf die Effekte auswirken. Wir sind überzeugt, dass die vorgenommenen Ersetzungen von Daten nach der Operation notwendig waren, um eine Quantifizierung des Behandlungseffekts von Mepolizumab gegenüber der Standardtherapie zu ermöglichen und die Vermischung von Effekten zu vermeiden. Aus Sicht von GSK liegt daher für Mepolizumab ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor, da alle in der Studie beobachteten Effekte eindeutig und zweifelsfrei quantifizierbar sind. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf Ihre Fragen und Diskussionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Diessel, für diese Einführung. – Ich knüpfe an Ihren einführenden Vortrag an und hätte zwei Fragen an die Kliniker. Sie hatten auf

die Verlängerung des Zeitraums zwischen zwei Operationen hingewiesen. Wie ist der Stellenwert einer operativen Intervention im vorliegenden Anwendungsgebiet? Wie häufig ist ein Eingriff notwendig?

Zweite Frage. Wie sehen Sie den Stellenwert der Biologika, insbesondere Dupilumab und Omalizumab, als Add-on-Therapie zu den intranasalen CS? Gelten alle Patienten innerhalb des Patientenkollektivs mit schwerer CRSwNP und Versagen auf intranasale Kortikosteroide und/oder OP als unkontrollierbar oder schwer kontrollierbar und kommen damit für Biologika infrage? Oder gibt es auch Patienten in dieser konkreten Situation, die in der klinischen Praxis dennoch nicht für eine Add-on-Therapie mit Biologika infrage kommen? – Das wäre etwas, was mich eingehend interessiert.

Die erste Wortmeldung kommt von Herrn Mühlbauer. – Herr Privatdozent Dr. Chaker ist mittlerweile zugeschaltet. Er hat gerade noch operiert. Herr Chaker, seien Sie herzlich begrüßt! – Herr Mühlbauer, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Einen schönen guten Tag aus Bremen! Ich möchte mich kurzfassen und, wenn Sie erlauben, Herr Hecken, das Wort an unseren Kliniker, Herrn Dr. Luckhaupt, weitergeben. Wir haben keine Zweifel, dass ein wirksames Prinzip in das therapeutische Armamentarium hinzugekommen ist. Insbesondere wird Herr Dr. Luckhaupt schildern, warum wir tatsächlich erwarten, dass eine Verringerung insbesondere von wiederholten Nasenpolypenoperationen dadurch möglich wird, was sowohl den Kliniker als auch den Patienten freut.

Allein methodisch haben wir Zweifel, ob zum jetzigen Zeitpunkt der Zusatznutzen wirklich quantifiziert werden kann. Herr Diessel hat darauf hingewiesen, dass die Firma es nicht so sieht, dass die Ersetzungsstrategie ein Verzerrungspotenzial bietet. Die AkdÄ schließt sich dem IQWiG an. Wir sehen sehr wohl ein Verzerrungspotenzial. Insbesondere bedeutet die Wertung des schlechtesten gemessenen Wertes vor Operationen letztendlich ein gewisses Verzerrungspotenzial, was eine Überschätzung des Therapieeffektes darstellen kann. Deshalb halten wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit dieser Studie das Ausmaß des Zusatznutzens noch nicht für quantifizierbar.

Vielleicht darf ich, wenn Sie erlauben, Herr Hecken, das Wort an Herrn Luckhaupt weitergeben. Er wird noch eine Anmerkung zur Kritik des IQWiG an der Aspirin-Thematik geben. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Luckhaupt.

Herr Dr. Luckhaupt (AkdÄ): Vielen Dank. – Herr Hecken, Sie haben primär nach den Operationen gefragt. Die Operationsindikation muss, wie immer in der Medizin, streng gestellt werden. Diese Indikation ergibt sich bei Patienten mit einer chronisch polypösen Rhinosinusitis dann, wenn eine konservative Therapie nicht zu einer ausreichenden Linderung der Beschwerden – sprich: Riechstörung, Nasenatmungsbehinderung etc. – geführt hat. Ausnahme wäre nur eine Komplikation. Es gibt in seltenen Fällen Komplikationen wie zum Beispiel orbitale Komplikationen. Das ist mehr bei nichtpolypöser Rhinosinusitis chronischer Art der Fall. Davon abgesehen, wird die Indikation dann gestellt, wenn eine ausreichend lange konservative Therapie – sprich: intranasales Steroid, wie vom G-BA angegeben, mit Budesonid und Mometason in Verbindung mit intranasalen Kochsalzspülungen – keine ausreichende Linderung bringt. Kommt es zu bakteriellen Superinfektionen – das ist bei diesem Krankheitsbild relativ selten –, dann wird man für einige Tage gezielt systemisch antibiotisch behandeln. Ein Problem bei diesem Krankheitsbild ist, dass es im Endeffekt ein Krankheitsbild ist, das die Patientinnen und Patienten ihr Leben lang begleitet. Man kann es nicht eben so wegmachen. Im Grunde genommen legen wir in der HNO großen Wert darauf, dass sich die OP-Indikation im Wesentlichen von der Beschwerdesymptomatik der Patienten trotz ausreichender konservativer Therapie ergibt. Ich persönlich habe 40 Jahre klinische HNO-Erfahrung und weit mehr als 1.000 Operationen dieser Art gemacht. Es gibt eine

Patientengruppe, die trotz aller Bemühungen konservativer Art, regelmäßiger Kontrollen mehrfach operiert werden muss. Es ist eine Operation, die an der Schädelbasis stattfindet. Wenn ich dort fünf- oder sechsmal operiere, sind diese Operationen, auch wenn ich viel Erfahrung habe und mit der modernen mikroendoskopischen Technik und mit CT-Diagnostik, die vorher zwingend sein muss, auch mit Navigationssystemen, die es heute gibt, arbeite, nicht ganz ohne Risiko. Auch bei einem erfahrenen Operateur kommt es immer wieder zu Rezidiven. Insofern ist das ein ganz wichtiges Thema. Wir haben bei den Patienten, bei denen trotz korrekter mikroendoskopischer Operation immer wieder ein Rezidiv auftritt – wenn man nicht die nächste Nachoperation bei einer entsprechenden Symptomatik- und Beschwerdelage in Betracht zieht –, nur die Chance, wiederum mit Kortison und dem Üblichen, was wir bisher hatten, weiterzubehandeln. Jetzt haben wir die Biologika. Die SYNAPSE-Studie hat uns gezeigt, dass in der Therapiegruppe zum einen der Nasenpolypenscore gebessert wurde und zum anderen die Zahl erforderlicher Operationen gesenkt werden konnte. Die Biologika sind bei diesem Krankheitsbild deswegen so wichtig, weil wir bei diesen monoklonalen humanisierten Antikörpern in das ursächliche Krankheitsgeschehen mehr eingreifen, als wir das bisher zum Beispiel mit dem Steroid konnten. Das muss man ganz klar sagen. Insofern sind wir in der HNO – das ist etwas, womit eine HNO-Klinik jeden Tag zu tun hat – optimistisch, dass wir dadurch, unabhängig von der Studie, in Zukunft Operationen einsparen werden.

Bei dem, was das IQWiG angemerkt hatte, der Sache mit der Acetylsalicylsäure-Desaktivierung, bei der sogenannten ASS-Intoleranz, ist es so, dass wir in Deutschland das nicht routinemäßig in den HNO-Praxen und -Kliniken durchführen. Diese Therapie kann auch Nebenwirkungen machen. Es gibt HNO-Kliniken, die sich damit intensiver beschäftigen. Die meisten der 150 deutschen HNO-Kliniken machen das nicht routinemäßig. Es ist eine Maßnahme, die für den Patienten über längere Zeit durchgeführt werden muss. Sie müssen das am Anfang eng kontrollieren. Herr Klimek wird es sicherlich machen, aber in vielen HNO-Praxen ist das nicht Standard. Wir sehen bei Patientinnen und Patienten nach Aspirin-Desaktivierung trotzdem immer wieder erneutes Polypenwachstum. Das muss man einschränkend sagen. – So viel dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Luckhaupt. – Herr Professor Klimek, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Klimek (Klinikum Wiesbaden): Vielen Dank, lieber Herr Hecken. – Zunächst einmal darf ich Herrn Luckhaupt zustimmen, dass wir es hier mit einem Krankheitsbild zu tun haben, bei dem es trotz aller konservativen Bemühungen einen Kreis von Patienten gibt, für die letztlich nur ein solches Biologikum als Therapieoption übrig bleibt. Bislang haben wir diese Patienten dauerhaft mit systemischen Steroiden, verbunden mit teilweise ganz erheblichen Dauerschädigungen, behandelt. Es gab keine andere Möglichkeit. Ich selbst kenne Patienten, die Operationen in zweistelliger Zahl durchlitten haben. Es ist genau so, wie Herr Luckhaupt das dargestellt hat: Mit jedem neuen Eingriff steigt das Risiko für intrakranielle und orbitale Komplikationen und Ähnliches. Man muss sagen: Die Alternative ist wirklich hervorragend; dankenswerterweise haben wir diese Alternative.

Zu der ASS-Desaktivierung. Wir führen das in Wiesbaden regelmäßig durch, teilweise auch mit Erfolg. Aber es ändert nichts an der Tatsache, dass es auch hier einen erheblichen Teil von Patienten gibt, denen wir hiermit nicht helfen können. Dies ist der Teil, der wiederum für ein Biologikum infrage kommt. Die vorliegende Studie, die hier schon zitiert wurde, spiegelt in meinen Augen am besten die Versorgungsrealität wider. Wir haben Vergleichsbiologika, bei denen diese sehr stark betroffenen Patienten nicht eingeschlossen waren. Hier waren alle schon voroperiert. Es war letztlich eine Negativauswahl von Patienten. Bei dieser Gruppe der besonders schwer betroffenen Patienten eine entsprechende Wirksamkeit zu zeigen, ist klinisch sehr überzeugend und entspricht dem, was wir in der Versorgungsrealität benötigen. Ich sehe für diese spezielle Gruppe tatsächlich einen erheblichen Zusatznutzen gegeben, den wir mit allen anderen therapeutischen Möglichkeiten – darin schließe ich die Operationen ein – heute nicht erreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Klimek. – Jetzt hat sich Herr Chaker gemeldet. Bitte schön, Herr Chaker.

Herr Dr. Chaker (MRI TUM): Schönen guten Tag! Ich bitte um Entschuldigung. Ich habe ein Büro, das stärker frequentiert wird. Ich hoffe dennoch, ich bin gut zu verstehen. Ich bitte auch um Entschuldigung, dass ich etwas zu spät ins Meeting gekommen bin. Das ist der Alltag an einer Universitätsklinik für einen Oberarzt.

Ich freue mich sehr, welche Möglichkeiten wir mit diesen neuen Therapeutika haben. Ich glaube, wir sollten uns bei allen durchaus zu diskutierenden Kritikpunkten am Studiendesign – sowohl Vor- als auch Nachteile – auf das fokussieren, worum es wirklich geht. Wir haben eine Patientengruppe, die an einer Systemerkrankung leidet. Die wenigsten dieser Patienten haben allein Nasenpolypen. Vielmehr haben sie Komorbiditäten. Was Henne und was Ei ist, ist uns überhaupt nicht klar. Viele dieser Patientinnen und Patienten haben zum Beispiel eine Analgetikaintoleranz vom NSAR-Typ, was man als Aspirin-Intoleranz bezeichnet. Die bisherigen Therapieversuche, die teilweise, allerdings mit nicht überzeugender Evidenz, auch international immer wieder angegangen worden sind, eine ASS-Desaktivierung, ist kein Game Changer. Man muss auch verstehen, dass die ASS-Intoleranz in Wirklichkeit Ausdruck einer chronischen inflammatorischen systemischen Reaktion ist. Das Interessante daran ist, dass Patienten, die mit verschiedenen Biologika behandelt werden, diese ASS-Intoleranz plötzlich verlieren. Das zeigt, dass es sich um ein inflammatorisches Epiphänomen handelt.

Es ist nicht das einzige inflammatorische systemische Feature, das wir beobachten können. Diese Patienten haben teilweise Asthma. Man weiß manchmal nicht, was schlimmer ist: Sind es die Polypen, oder ist es das Asthma? Sie schlafen schlecht. Sie haben ein reduziertes körperliches Aktivitätsniveau, kürzere Aufmerksamkeitsspannen. Sie haben insgesamt eine durchaus gesteigerte Affinität zu anderen psychosozial kompromittierenden Erkrankungen inklusive Depressionen. Wir sehen teilweise Eingriffe in das Hormonsystem. Das ist breite klinische Erfahrung, das sind nicht die klassischen Highlights, die man epidemiologisch abhaken würde.

Jetzt kommt der nächste Punkt. Wir können einen großen Anteil der Patientinnen und Patienten in der First Line ansprechen und, wenn wir denen mit einer einfachen konservativen Therapie – topisch nasale Steroide, wirtschaftlich unproblematisch, keine großen Nebenwirkungen – nicht helfen können, sie operieren. Aber was machen wir mit denjenigen, die wir damit nicht erreichen, was machen wir mit denjenigen, die eine Systemerkrankung haben? Für die haben wir neuerdings, bereits seit 2019 in Deutschland zugelassen, das erste Biologikum. 2021, glaube ich, kam das zweite. Jetzt haben wir ein drittes, das ebenfalls vielversprechend ist. Was macht den Unterschied zwischen diesen Biologika aus? Ist das wirklich ein Punkt in einem Systemscore? Nein. Es sind unterschiedliche Patienten, die unterschiedlich gut auf die verschiedenen Biologika reagieren. Warum ist das so? Wir wissen es nicht. Der Job wäre eigentlich zurück zu uns in die Kliniken oder in die Wissenschaft, um zu schauen: Wie können wir durch eine funktionale Endotypisierung herausfinden, welche Patienten am meisten von der Operation profitieren? Was ist der beste Zeitpunkt für welches Treatment? Das haben wir alles nicht; wir haben diese Daten nicht. Wir arbeiten zwar daran, aber wir haben sie nicht. Das, was uns momentan bleibt, ist im Prinzip „Trial and Error“. Wir haben Patienten, die mit den bisher verfügbaren Biologika hervorragend eingestellt werden. Wir haben aber einige, die eine ausgeprägte eosinophile Grunderkrankung haben, die von einem antieosinophilen Wirkmechanismus profitieren können. Für diese Patienten brauchen wir Mepolizumab. Es ist möglicherweise nicht an jeder Stelle das perfekte Medikament. Es hat viele Stärken. Die SYNAPSE-Studie – da gebe ich Professor Klimek recht – reflektiert de facto die Versorgungsrealität, weil Patienten in diese Studie eingeschlossen worden sind, die eigentlich hoffnungslos waren. Auf der anderen Seite muss man aber auch sagen: In einer grobgerechneten Metaanalyse ist es nicht der Wow-Effekt, aber wir haben substanzielle, sehr gute Wirksamkeiten gesehen, übrigens unabhängig davon – das ist das, was den Wissenschaftler in mir überrascht –, wie hoch die Basiseosinophilie im Blut ist. Das heißt, es

eignet sich leider nicht als Biomarker, was das schönste und einfachste Tool für uns wäre. Das heißt, wir sind auf andere Dinge angewiesen.

Ein Aspekt ist mir noch wichtig. Zum einen haben wir distinkte Wirkmechanismen. Zum anderen haben wir das Problem, dass wir nicht vorhersehen können, welche Patienten wirklich profitieren. Was wir nicht machen sollten, ist, Dinge als „Standard of Care“ darzustellen, die das nicht sind. Die ASS-Desaktivierung ist kein „Standard of Care“ in Deutschland – das ist ganz wichtig –, aus meiner Sicht übrigens zu Recht. Das ist ein Gelehrtenstreit. – Vielen Dank für Ihre Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Chaker. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte kein neues Argument bringen. Ich stimme grundsätzlich all dem Gesagten zu. Aus klinischer Sicht sieht die AkdÄ das grundsätzlich ähnlich. Aber wir haben aufgrund der Datenlage, die wir vorfinden, zu entscheiden. Da gibt es Fragezeichen in der Methodik. Ich wiederhole nicht die Ersetzungsstrategie. Aber viele der Dinge sind ein Mixtum compositum zwischen tatsächlich beobachteten Effekten an den Patienten und Erwartungshaltung für die gesamte Population. Da wünsche ich mir als Wissenschaftler – um diesen Begriff aufzunehmen – eine etwas stabilere Datenlage. Wir haben keine Signale für Sicherheitsprobleme. Aber es handelt sich immerhin um eine Therapie, die in wesentliche Immunregulationen eingreift. Die Patienten werden jahrelang damit behandelt. Wir wollen ungern irgendwann eine unangenehme Überraschung erleben, was Infektionshäufigkeit angeht, was maligne Erkrankung angeht. Noch einmal: Wir haben keine Signale dafür. Aber wir haben auch keine jahrelange Erfahrung. Ich glaube, die Kliniker werden mir zustimmen, dass die Patienten, wenn das funktioniert, vermutlich Jahre, wenn nicht sogar viele Jahre damit behandelt werden. Dementsprechend ist ein Kritikpunkt des IQWiG und der AkdÄ vor allem an der Methodik: Wir brauchen eine bessere Datenlage für Mepolizumab, bevor wir den Zusatznutzen wirklich quantifizieren können. Dass er besteht, daran hat niemand der hier Anwesenden einen Zweifel. Wenn ich die Kritik aufgreife und auf das Verzerrungspotenzial hinweise, dann geschieht das nicht nur aus der Befürchtung, dass es unser Krankenversicherungssystem weiter finanziell belastet, sondern dass wir noch mehr Erfahrung damit brauchen und dass wir forschungsmäßig festere Pflöcke brauchen, bis wir tatsächlich den Zusatznutzen quantifizieren können. Deshalb bleiben wir dabei, dass das im Moment mit dem vorhandenen Datenmaterial nicht zu quantifizieren ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Dazu hat sich zunächst Herr Chaker gemeldet. Als Oberarzt werden Sie jetzt richtig gequält, bevor Sie zur nächsten OP müssen. Die Chefs haben immer Zeit, die Oberärzte müssen operieren.

Herr Dr. Chaker (MRI TUM): Vielen Dank erst einmal für das Wort. Ich glaube, wir haben alle das gleiche an Workload zu bewerkstelligen. Das ist glücklicherweise gut verteilt. – Ich wollte einen einzigen Punkt matchen. Herr Professor Mühlbauer hat dankenswerterweise hervorgehoben, dass es sich um eine Dauertherapie handelt. Natürlich wissen wir schon aus dem Asthma bronchiale, wie segensreich die Effekte verschiedener Biologika, unter anderem auch Mepolizumab, sind. Es gibt frühere Studien. Als ich in London war, 2009, wurden erste Daten von Mepolizumab mit siebenfach erhöhter Dosis publiziert. Die ursprünglichen Dosen waren deutlich höher, 750 mg subkutan, vierwöchentlich, damals noch in der Asthma-Indikation. Ich werde das Argument des IQWiG nicht aufgreifen. Ich sehe das erheblich anders. Ich sehe die Verzerrungseffekte nur zugunsten des Präparates. Ich würde mich gerne biomathematisch überzeugen lassen, wenn es anders wäre. In Bezug auf potentielle langfristige Nebenwirkungen sehe ich weder ein Safety-Signal in dieser Studie, noch in Real Life Evidence aus dem Asthma.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Chaker. – Nun kommt Herr Wernitz vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Wernitz (GSK): Ich würde das zur Verträglichkeit Gesagte unterstreichen. Mepolizumab wurde in einem wirklich extensiven Studienprogramm untersucht. Wir haben mittlerweile mehr als 41 klinische Studien mit über 4.600 Patienten und 77.000 Patientenjahren durchgeführt. Darüber hinaus ist das Nucala seit 2015 zugelassen. Wir sind verpflichtet, Nebenwirkungen regelmäßig zu monitorieren, haben hier also jahrelange Erfahrung. Es gibt keinerlei Anlass, anzunehmen, dass es ernstzunehmende Nebenwirkungen gibt. Es gibt wie bei jedem Arzneimittel, das man injiziert, Reaktionen an der Einstichstelle. Ansonsten kommt es zu Rückenschmerzen und Nasopharyngitis, was aber auch an den Grunderkrankungen liegen kann. Wir haben mit 750 mg i. v. das Studienprogramm für Nucala begonnen. Auch da war überhaupt nichts zu sehen. Wir haben mittlerweile elf Jahre Daten aus dem Compassionate Use Program vom hypereosinophilen Syndrom. Da war auch nichts zu sehen. Von Asthma haben wir Langzeitdaten von 4,8 Jahren. Es gibt absolut keinen Anlass, wegen der Verträglichkeit Sorge zu haben. Das ist übrigens in anderen Indikationen ganz anders. Als Arzt in der Pharmaindustrie habe ich den Vorteil, in vielen Indikationen unterwegs sein zu dürfen. Bei den gastroenterologischen chronischen Erkrankungen – Colitis ulcerosa, Morbus Crohn – ist es in der Tat so, dass wir erhebliche Infektionsgefährdungen und teilweise auch erhöhte Malignomrisiken unter den Biologika haben. Das alles sehen wir hier nicht. Die Eosinophilen haben ihre normale Abwehrfunktion im Körper. Nucala normalisiert die Werte aus dem erhöhten Bereich und schaltet sie nicht gänzlich aus.

Ansonsten würden wir gerne noch etwas zur Ersetzungsstrategie sagen. Dazu bin ich allerdings nicht in der Lage, sondern mein Kollege, der Statistiker Herr Renninger, wenn das in Ordnung wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann soll er es tun. Bitte schön.

Herr Renninger (GSK): Danke schön. – Ich glaube, bei der Ersetzungsstrategie müssen wir ein Stück zurückgehen: Was war das Ziel der Studie? Was ist das Ziel der Nutzenbewertung? Das Ziel der Nutzenbewertung war, die Wirksamkeit von Mepolizumab als Add-on-Therapie zur Erhaltungstherapie gegenüber der zVT zu vergleichen. Die zVT, wie schon gesagt, besteht aus den intranasalen Kortikosteroiden und gegebenenfalls hohem CS. In der Studie waren Patienten eingeschlossen, die alle voroperiert waren, teilweise schon mehrfach voroperiert. Wir haben von den Klinikern gehört, dass eine Operation mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann, dass eine Operation nicht die inflammatorische Ursache der Erkrankung beseitigt. Es kommt häufig zu Rezidiven, sodass Patienten in ihrer Krankheitsgeschichte Operationen ansammeln. Wir haben auch gehört, dass bei wiederholen Operationen das Risiko für Komplikationen immer weiter ansteigt. Deshalb ist es laut Leitlinie ein übergeordnetes Ziel der Erhaltungstherapie, Operationen zu vermeiden. Wenn eine Operation trotzdem stattfindet, dann hat die Erhaltungstherapie erst einmal ihr Ziel nicht erreicht. Der negative Outcome, das Nichtansprechen auf die Erhaltungstherapie, wird mit der Ersetzungsstrategie, mit dem Nichtansprechen, Non-Responder, in der Analyse widergespiegelt. Die Ersetzungsstrategie findet in beiden Armen statt und betrifft nur 16 Prozent der Patienten in der Studie.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass das das standardmäßige Vorgehen im Anwendungsgebiet ist. Die Ersetzung von Daten nach Operation ist in diesem Anwendungsgebiet die Regel. Es ist auch eine explizite Forderung der Zulassungsbehörden, die Studie so zu designen.

Weiterhin wollte ich erwähnen, dass die Endpunkte zur Operation, die von den Experten als sehr relevant gewertet werden, nicht von der Ersetzungsstrategie betroffen sind. Auf die Zeit bis zur Operation, auf die Jahresrate der Operationen, wo wir erhebliche Effekte sehen, hat die Ersetzungsstrategie überhaupt keinen Einfluss. Diese Daten eignen sich sehr wohl zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Unserer Ansicht nach tun das auch die anderen Daten, wo wir in der Morbidität und in der Lebensqualität erhebliche Effekte sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Renninger. – Jetzt hat Frau Afraz von der KBV das Wort.

Frau Afraz: Ich habe drei Fragen bzw. Nachfragen zu Themen, die wir bereits angeschnitten haben, alle speziell an die Kliniker. Meine erste Frage zielt auf den Stellenwert der OPs in diesem Anwendungsgebiet ab. Habe ich richtig verstanden, dass für Sie, die Kliniker, ein erklärtes Ziel ist, die Anzahl von OPs bzw. von OPs überhaupt in diesem Anwendungsgebiet zu reduzieren, ganz zu verhindern? Stellt die Anzahl von OPs in diesem Anwendungsgebiet einen relevanten Endpunkt in der vorliegenden Studie dar? – Am besten stelle ich die Fragen wohl peu à peu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So machen wir es. – Herr Luckhaupt.

Herr Dr. Luckhaupt (AkdÄ): Ja, Sie haben das richtig verstanden. Es geht auch uns HNO-Klinikern, die wir ganz gerne Operateure sind, darum, dass wir die Zahl der Operationen bei diesem Krankheitsbild, bei dieser Patientengruppe insgesamt senken. Es gibt zwei Gründe dafür. Zum einen – das ist schon mehrfach gesagt worden – steigt auch bei einem erfahrenen Operateur mit den modernen Technologien das Komplikationsrisiko bei diesen Operationen mit jeder weiteren Nachoperation zumindest moderat an. Die meisten polypösen Schleimhautveränderungen entstehen im Siebbeinzellsystem. Das Siebbein – es heißt auch Lamina papyracea – hat eine papierdünne Wand zur Augenhöhle. An der Schädelbasis, also Richtung Hirnhaut, Richtung Dura, ist bei mehrfachen Operationen mit äußerster Vorsicht vorzugehen. Es ist schon jedem erfahrenen Operateur passiert, dass eine Liquorfistel da war. Man kann sie behandeln, aber es geht darum, dieses Risiko zu minimieren.

Das Zweite ist, Kochsalzspülungen müssen leider oft lange Zeit gemacht werden. Herr Klimek hat gesagt: Therapie mit systemischen Kortikosteroiden. Die macht Nebenwirkungen. Das Lokale wird noch relativ gut vertragen. Wir haben bisher keine weitere Zusatztherapie gehabt. Wir versprechen uns durch die Biologicals eine echte Senkung der Rate von Nachoperationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klimek.

Herr Prof. Dr. Klimek (Klinikum Wiesbaden): Ich kann bestätigen, was Herr Luckhaupt gesagt hat. Ich will präzisieren. Sie haben gefragt: Geht es Ihnen darum, die Zahl der Operationen zu senken, zu reduzieren? – Das ist hauptsächlich für die Patienten wichtig, die schon operiert wurden. Es heißt nicht unbedingt, dass man jede Operation durch ein Biologikum ersetzt. Es geht wirklich darum, dass man für die Unterpopulation der Patienten, die schon einmal oder mehrmals operiert worden sind, die Zahl der Operationen senkt. Das sind die, die besonders gefährdet sind. Das macht die vorliegenden Studiendaten so wertvoll. Es wurde erstmals bei dieser speziellen und besonders stark betroffenen Subpopulation gezeigt, dass es funktioniert. Deswegen die Präzisierung: vor allen Dingen die Rate an Patienten, die schon eine oder mehrere Voroperationen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klimek. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich habe das Gefühl, bei den ganzen Argumentationen missverstanden worden zu sein. Selbstverständlich sieht die AkdÄ tatsächlich einen Nutzen und auch einen Zusatznutzen zum therapeutischen Standard. Aber wir müssen bei der Wissenschaft bleiben. Wenn hier schon eine besondere Betonung auf der Reduktion der Zahl der Operationen besteht, dem ich zustimmen würde, haben wir die methodischen Schwächen der Ersetzungsstrategie. Das ist nicht von dummen Leuten kritisiert worden. Wir haben außerdem noch die kleine Schwäche, dass wir wenig Angaben zum Einschlussverfahren haben. Bei den Patienten konnten eigentlich indizierte Operationen zurückgestellt werden. Die Datenwiedergabe lässt nicht darauf schließen, wie viele tatsächlich abgesagt wurden, wer diese Entscheidung getroffen hat. Das sind Verzerrungspotenziale – da beißt keine Maus den Faden ab –, die nicht wegzudiskutieren sind. Dementsprechend sage ich: Wir brauchen für die echte Quantifizierung des Zusatznutzens bessere und mehr Daten, gerade bei der Fragestellung der Einsparung der Operationen, auch wenn sie noch so plausibel ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Chaker.

Herr Dr. Chaker (MRI TUM): Zum Ziel, die Zahl der Operationen zu reduzieren: Es geht nicht darum, eine Prozedur zu bevorzugen oder zu benachteiligen. Vielmehr geht es darum, die Patienten bestmöglich zu versorgen. Es gibt Patienten, die von einer primären Operation hervorragend profitieren. Idealerweise würden wir sie pre hoc identifizieren, die richtigen Leute operieren und die nicht geeigneten direkt konservativ behandeln. Das haben wir momentan nicht. Ich glaube, das Ziel sollte nicht sein, die Zahl der Operationen zu reduzieren, sondern Patienten bestmöglich zu behandeln. Second Line wird das der Effekt sein. Unnötige oder nicht sinnvolle Operationen werden weniger stattfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Chaker. – Frau Afraz, zweite Frage.

Frau Afraz: Das war total hilfreich. Das führt mich zu meiner zweiten Frage, zur Therapieentscheidung in der Praxis. Es wurde im Verlauf des Gesprächs darauf hingewiesen, dass Unterschiede zwischen Dupilumab und Mepolizumab bestehen. Machen Sie Unterschiede: Der eine kommt eher für Dupilumab infrage, der andere eher für Mepolizumab? Wie trifft man die Entscheidung? Vielleicht ist jemand mit Kortikosteroiden nasal, vielleicht auch nach einer initialen OP ganz gut bedient. Haben Sie Kriterien oder ein Gefühl entwickelt, wann was eingesetzt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Luckhaupt, bitte schön.

Herr Dr. Luckhaupt (AkdÄ): Strenge Kriterien haben wir nicht. Wir haben weder einen Laborparameter noch einen Röntgenparameter oder etwas Anderes; die haben wir nicht. Ich habe schon mit zweien dieser Biologika gearbeitet, die es schon länger gibt. Ich wüsste im Moment nicht – Herr Chaker, Herr Klimek werden das vielleicht bestätigen oder mir widersprechen –, dass ich mich in einer bestimmten klinischen Situation für einen entscheiden würde, etwa abhängig von der Größe der Polypen, abhängig vom Beschwerdebild meiner Patientin oder meines Patienten. Ich möchte noch einmal betonen – das haben auch Herr Mühlbauer, Herr Chaker und Herr Klimek gesagt –: Wir müssen bei diesem Krankheitsbild ganz stark den Leidensdruck der Patientinnen und Patienten sehen, vor allem bei denen, bei denen es zu einem langwierigen chronischen, rezidivierenden Verlauf kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Luckhaupt. – Herr Klimek.

Herr Prof. Dr. Klimek (Klinikum Wiesbaden): Vielen Dank. – Das ist eine wirklich spannende Frage. Was man dazu ganz klar sagen kann, ist, dass es beispielsweise Patienten gibt, die mit diesem Krankheitsbild und sehr hohen eosinophilen Werten zu uns kommen. Diese Patienten können durch ein anderes Biologikum, das infrage kommt, eine massive Steigerung ihrer eosinophilen Zahlen erfahren, die tatsächlich problematisch sein könnte; zumindest können wir das nicht ausschließen. Das sind Patienten, die wir eher mit einem „Antieosinophilum“, also Interleukin-5 adressierten Biologikum, behandeln würden. In diesem Fall sehen wir sicherlich eine klare Bevorzugung.

Das andere sind häufig die Begleiterkrankungen. Sie wissen, dass diese Patienten – das ist schon angeklungen – eine Reihe von chronisch entzündlichen Begleiterkrankungen oder Komorbiditäten, wie immer man das nennen will, haben. Hier gibt es unterschiedliche Zulassungen für verschiedene Begleiterkrankungen, die letztlich bei der Auswahl des richtigen Biologikums helfen können. Wie gesagt, die Eosinophilenzahl kann in diesem Fall tatsächlich ein entscheidendes Kriterium sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Klimek. – Herr Chaker, haben Sie etwas zu ergänzen?

Herr Dr. Chaker (MRI TUM): Vielen Dank. – Es ist ganz wichtig, dass wir Head-to-Head-Studien bekommen oder über die Zeit, über die Jahre Versorgungsdaten, idealerweise in großen, auch internationalen Konsortien monitoren. Die Zulassungskriterien bzw. die Indikationen sind so fein nuanciert, dass es selbst für Leute, die viel damit zu tun haben, nicht immer einfach ist, diese Nuancierungen in der Praxis umzusetzen. Eine wichtige Rolle spielt sicherlich die Präsenz von inflammatorischen Komorbiditäten. Bei jemandem, der eine Psoriasis-Arthritis hat, wäre

ich eher zurückhaltend, ein, zwei Zytokine mit einem Rezeptor auszuschalten, als zum Beispiel bei jemandem, der überhaupt keine Immunopathien hat. Wir haben bestimmte Kriterien aufgrund von Erfahrungswerten in den letzten Jahren, wo wir sagen: Hier sind wir ein bisschen vorsichtiger. Wenn jemand zum Beispiel im Rahmen einer schweren Neurodermitis als Komorbidität dazu neigt, sehr trockene Augen zu entwickeln, werde ich bestimmte Präparate vorsichtiger einsetzen oder die Patienten darüber aufklären.

Der nächste Punkt ist: Die Frequenz von Eosinophilen im Vollblut a priori sagt nichts über deren Aktivierungszustand aus. Das heißt, ich habe das Problem, nicht zu wissen: Sind die circumstancial, sind sie ursächlich, sind sie eventuell eine Vorstufe einer schwereren, vielleicht auch systemischen inflammatorischen Erkrankung? Es muss nicht immer ein Hyper-eosinophiliesyndrom werden, es gibt auch grenzwertige Fälle einer eosinophilen Granulamatose mit Polyangiitis; was man früher eine Churg-Strauss-Vaskulitis genannt hat. Die Übergänge zwischen das Immunsystem betreffenden Pathologien sind fließend. Wir können nicht immer saubere, abgegrenzte Diagnosen stellen. Je eosinophiler eine Erkrankung ist und je mehr Organsysteme ich involviert sehe, desto eher bin ich geneigt, zu glauben, dass eine antieosinophile Therapie langfristig von Vorteil ist. Es ist aber nicht so, dass wir das groß mit Zahlen belegen könnten. Vielmehr unterliegen auch wir „Trial and Error“. Wir haben viele Patienten, die auf bereits zugelassene Biologika phantastisch reagieren, und das sind hervorragende Medikamente. Aber wir haben auch Patienten, die wir bisher mit Mepoalizumab primär wegen ihres Asthma bronchiale behandelt haben, die davon in Bezug auf ihre oberen Atemwege sehr profitiert haben. Ich würde mir wünschen, dass wir so etwas wie ein nationales Polypenregister auf einem Fachgesellschaftslevel auch in Deutschland etablieren können. Wir haben so etwas für das Asthma. Aber das ist weit weg; vor allem ist es nicht Gegenstand dieser Sitzung.

Sie fragen mich: Was sind die Kriterien, anhand derer ich vorgehe? Wir müssen versuchen, den Patienten insgesamt zu verstehen. Wir dürfen nicht nur in seine Nase schauen und feststellen: Er hat Polypen, ich habe topische Steroide gegeben, es hatte keinen Effekt. Ich habe den operiert, es hatte keinen Effekt, also bekommt er Mepolizumab. Man sollte vielmehr versuchen, die Komorbiditäten zu erfassen und dann zu überlegen: Was macht am meisten Sinn? Wir haben bei der chronischen Sinusitis neue Einteilungen im letzten EPOS gesehen. Das ist das European Position Paper on Rhinosinusitis. Wir haben zum Beispiel Sonderformen gefunden, von denen wir glauben, dass sie für eine Anti-IgE-Therapie zugänglicher sind; aber auch das wissen wir nicht. Zum Beispiel gibt es ein zentrales Verteilungsmuster im Ethmoid; man nennt es CCAD, Central Compartment Atopic Disease. Das ist keine Polyposis. Es ist momentan off Label. Sie sehen, wie sehr das Feld im Fluss ist. Was uns fehlt, sind objektive Biomarker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Chaker. – Herr Wernitz.

Herr Dr. Wernitz (GSK): Vielen Dank. – Ich würde gerne zu ein paar Punkten die Sichtweise von uns als pharmazeutischem Unternehmer darstellen. Das eine war die Sache mit Patienten, die auf Wartelisten waren und ausgeschlossen waren bzw. wo Operationen hinausgezögert waren. Es ist so, dass alle Patienten in der SYNAPSE-Studie bereits einmal voroperiert waren. Es waren sogar viele mehrfach operiert, manche sogar drei- oder fünffach. Die Situation war hier eine andere. Es waren Patienten, denen bewusst war, was eine Operation dieses Ausmaßes ist. Sie haben sich aktiv für die Teilnahme an der Studie entschieden, haben gesagt: Ich will diesmal einen anderen Weg gehen. So war auch die Aufklärung durch die Prüfärzte. Die Patienten haben das entsprechend unterschreiben müssen. Die Relevanz der Operation wurde angesprochen. Ich frage mich ein bisschen, warum wir überhaupt über die Relevanz per se diskutieren. Wenn wir im Bereich des SGB V nicht von Sachen der persönlichen Lebensführung sprechen, in diesem Fall ästhetische Operationen, ist für mich jeder Eingriff, der medizinisch indiziert ist, patientenrelevant. Auch der G-BA hat in seiner Frühberatung auf die Patientenrelevanz des Endpunktes Operation hingewiesen und dies auch anerkannt. Selbst wenn wir von den Operationen weggehen: Die SYNAPSE-Studie hat insgesamt gezeigt: Wir

haben eine Reduktion der oralen Steroide, was extrem patientenrelevant ist. Sie dürfen nicht vergessen: Wir haben ein Patientenkollektiv mittleren Alters, Mitte der 40er-Jahre, 48 Jahre. 3 Prozent der Patienten hatten bei Studieneinschluss bereits einen Katarakt, also einen grauen Star. Das ist eine Erkrankung, die wir bei Patienten in einem sehr viel höheren Lebensalter erwarten. Das heißt, diese Patienten sind durch ihre lange Krankheitskarriere, auch durch die Nebenwirkungen gepeinigt. Hier haben wir eine beträchtliche Reduzierung gesehen, was den erheblichen Zusatznutzen bringt. Ebenso ist es bei der Lebensqualität, was insgesamt schwierig zu zeigen ist. Mit dem SF-36 haben wir die Lebensqualitätsverbesserung gezeigt. Was die Symptome angeht, ist insbesondere das Geruchsempfinden ein Faktor, der die Patienten extrem einschränkt. Man sieht durchgehend einen erheblichen Zusatznutzen. Auch das IQWiG sagt: Es sind nur positive Effekte zu sehen. Insofern ist die Frage, ob das Einzelne relevant ist oder nicht, aus meiner Sicht etwas nachrangig.

Wenn zu den Operationen und der Ersetzung mein Kollege von der Biostatistik etwas ergänzen dürfte, wäre ich Ihnen sehr dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wernitz. – Bitte, Herr Renninger.

Herr Renninger (GSK): Vielen Dank. – Ich wollte auf die Ersetzungsstrategie eingehen – ich glaube, es gab ein Missverständnis –, erst einmal zu den Endpunkten zur Operation. Diese Endpunkte sind von der Ersetzungsstrategie nicht betroffen. Wir haben den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Operation“. Die Ersetzungsstrategie greift erst nach dem Ereignis der Operation. Die Zeit bis zur Operation, wo wir den erheblichen Zusatznutzen sehen, ist davon überhaupt nicht betroffen. Das Gleiche gilt für die Jahresrate an Operationen. Auch dieser Endpunkt ist von der Ersetzungsstrategie nicht betroffen. Hier sehen wir ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen.

Zurück zu den anderen Endpunkten und zur Ersetzungsstrategie allgemein. Sie ist notwendig, weil wir die Wirksamkeit gegenüber der zVT vergleichen wollen. Die zVT umfasst die Operationen eben nicht. Ich darf das an einem Beispiel kurz erklären. Der primäre Endpunkt, der Nasenpolypenscore, kann einen Wert von 0 bis 4 pro Nasenloch annehmen, also insgesamt einen Wert von 8. Dieser Wert wird durch die Operation automatisch auf 0 zurückgesetzt. Die Polypen werden entfernt, und der Wert ist logischerweise 0. Wenn wir dieses Ereignis, die Operation, in der Analyse nicht beachten würden, hätten wir eine Vermischung der Effekte. Wir könnten den Effekt der Wirksamkeit von Mepolizumab gegenüber der zVT, zu der die Operation nicht gehört, nicht mehr quantifizieren. Mit unserer Ersetzungsstrategie können wird das sehr wohl. Wie gesagt, es ist Standard im Anwendungsgebiet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Renninger. – Jetzt sind wir wieder bei Frau Afraz. Ist die Frage zwei beantwortet, dann Frage drei, ansonsten Nachfrage zu Frage zwei.

Frau Afraz: Ich habe eine Nachfrage zur Frage zwei. Ich habe das Omalizumab nicht explizit genannt, aber ich habe es schon so verstanden, wenn Sie sagen, es gibt keine strengen Kriterien. Ich hätte das, was Sie ausgeführt haben, so verstanden, dass Sie alle drei Wirkstoffe anwenden, wenn auch nicht gleichermaßen. Ich wollte noch nach dem Omalizumab gefragt haben; das wollte ich nicht unter den Tisch kehren. Das hätte ich gerne klargestellt, damit das Ganze vollständig ist. – Ich sehe Ihr Nicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es kommt auf den Einzelfall an, die Komorbiditäten usw. – Dritte Frage.

Frau Afraz: Zu der adaptiven Desaktivierung bei den AERD-Patienten. Ich habe das so verstanden, dass die Evidenz schwach ist – das haben wir selber gelesen –, dass aber der Erfolg, obwohl es von Ihnen angewendet wird, in der Praxis leider nur sehr mäßig ist. Können Sie vielleicht mehr dazu ausführen? Oder habe ich das richtig zusammengefasst? Diese Frage geht an die Kliniker. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klimek, Sie machen das.

Herr Prof. Dr. Klimek (Klinikum Wiesbaden): Wir und andere, beispielsweise die Kollegen aus der Mainzer HNO-Klinik, haben unsere Daten über die letzten Jahre mehrfach ausgewertet. Sie können sagen, dass, grob gesprochen, von den infrage kommenden Patienten hierfür ungefähr ein Drittel längerfristig profitiert. Man kann sagen: nur ein Drittel. Das heißt, ja, es gibt welche, die davon einen Vorteil haben, aber das ist der kleinere Anteil derjenigen, die infrage kommen, und derjenigen, die behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Luckhaupt, Sie haben das eben auch gesagt. Sie haben in Ihrer Einführung gesagt, im Prinzip kommt es bei Ihnen überhaupt nicht vor, weil es in der Breite als nicht so relevant angesehen wird. Vielleicht äußern Sie sich dazu noch einmal.

Herr Dr. Luckhaupt (AkdÄ): Dem kann ich nur zustimmen. Es ist genau so, wie Sie es gesagt haben, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chaker, bitte.

Herr Dr. Chaker (MRI TUM): Ich habe das früher auch eingesetzt. Wir haben relativ deutlich gesehen, dass die europäische Art und Weise, eine sogenannte ASS-Desaktivierung durchzuführen, anders ist als das, was unsere amerikanischen Kollegen seit den 60er-Jahren machen. Unsere Kollegen in den USA machen individuelle Schwellen und gehen rauf bis 700 mg, 800 mg ASS pro Tag. Ich erinnere mich, wie mein amerikanischer Kollege damals gesagt hat: … (Es folgt die Wiedergabe auf Amerikanisch). Das Problem an der ganzen Sache ist natürlich: Sie können selbst bei diesen Dosierungen in einem Teil der Patienten sinnvolle Therapieeffekte sehen. Zum anderen ist das nie in dieser Menge in doppelblind placebo-kontrollierten Studien so beleuchtet worden. Wir haben gerade im JACI, im „Journal of Allergy and Clinical Immunology“ – das ist das Magazin der amerikanischen Fachgesellschaft –, eine Metaanalyse von Oykhman gesehen. Der hat das mit den verschiedenen Effekten sehr schön gerechnet. Man hat diese Studien zusammengeführt, ich glaube, es war nur eine Handvoll in der ASS-Desaktivierung. Was einem dabei maßgeblich ins Auge fällt, abgesehen davon, dass die Fallzahl klein ist – es sind in vier gepoolten Studien insgesamt 80 oder 90 Teilnehmer –, dass die Nebenwirkungen riesig waren. Mindestens ein Drittel der Patienten hatte schwere Nebenwirkungen. Das ist etwas, was ich aus eigener Erfahrung spiegeln kann. Warum war diese Maßnahme früher gerechtfertigt? – Sie war gerechtfertigt, weil wir nichts Besseres hatten. Ich finde, es ist völlig legitim, wenn ich einen Baukasten habe, die Werkzeuge zu verwenden, die mir zur Verfügung stehen. Aber wir haben jetzt ganz andere Evidenzen, wir haben ein ganz anderes Safety, andere Voraussetzungen, um die Antikörper überhaupt einsetzen zu können. Wir wissen viel mehr darüber. Wir haben ganz andere Fallzahlen. Ich will nicht boshaft klingen. Ich finde die ASS-Desaktivierung mechanistisch nach wie vor interessant. Ich kann mir auch vorstellen, sie vielleicht bei dem einen oder anderen Patienten, wo es sich wirklich anbietet, durchzuführen. Aber ich glaube nicht, dass es ein Vergleichskriterium ist. Es ist schon gar nicht mehr Standard of Care. Es hat eine ganz andere Evidenzbasis. Wir machen hier keine Ideologie, und wir machen auch keine Verkaufsveranstaltung. Es hat nicht mehr den Stellenwert, den es vor zehn Jahren noch hätte haben können. Selbst damals hat es kaum jemand gemacht. Manchmal sagen mir jüngere Kollegen, die gerade ihren Facharzt gemacht haben: Der Soundso hat mich etwas zur ASS-Desaktivierung gefragt. Ich habe geantwortet: Hast du ihn gefragt, wie häufig er es selber gemacht hat? – Das würde mich nämlich interessieren. In Facharztprüfungen wird es gerne von manchen gefragt, aber wirklich anwenden tun das nur sehr wenige. Es ist anspruchsvoll, und es kann ganz schöne Nebenwirkungen haben. Es gibt wirklich ordentliche systemische Reaktionen. Die gehören in die Hände von allergologisch sehr versierten Kollegen, damit es abgefangen werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Chaker. – Frau Afraz, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Afraz: Ich höre daraus, dass für Sie keine Unsicherheit aus der Studie resultiert, dass nicht genügend adaptierte Desaktivierung angewendet wurde, nach all dem, was wir gehört haben. – Alle drei Fragen sind beantwortet. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Ich wollte auf die Ersetzungsstrategie zu sprechen kommen. Wir haben den Eindruck, dass sowohl die Kortikosteroide als auch Mepolizumab in eine Gesamtstrategie eingebettet sind, die Operationen umfasst. Das drückt sich auch dadurch aus, dass Mepolizumab nach den Operationen weiter gegeben wird. Insgesamt spielt die Ersetzungsstrategie in dieser Bewertung eine größere Rolle als zum Beispiel damals bei Dupilumab, das wir in derselben Indikation schon bewertet haben. Unser Eindruck ist, dass in dieser Studie etwas schwerer betroffene Patienten im Vergleich zur Dupilumab-Studie eingeschlossen sind, die somit häufiger Operationen bekamen. Es waren 23 Prozent im Komparatorarm. Unbenommen der Diskussion: „Was ist die richtige Ersetzungsstrategie?“, finde ich es grundsätzlich sehr positiv – korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe, aber ich habe Ihr Studiendesign so wahrgenommen –, dass Sie die Patientinnen und Patienten nach Operationen weiter beobachtet haben und weiter Daten zur Symptomatik und Lebensqualität erhoben haben. Ist das richtig? Das wäre die erste Frage an den Hersteller.

Mein Eindruck ist auch – das ist die nächste Frage –, dass bei den unerwünschten Ereignissen die Ereignisse nach Operationen durchaus eingingen. Bei den Endpunkten zur Morbidität und zur Symptomatik haben Sie dann quasi – das ist mein Eindruck – die tatsächlich erhobenen Werte nicht verwendet, die mich sehr interessieren würden und die wertvolle Informationen im Anwendungsgebiet liefern würden. Sie haben die tatsächlich erhobenen Werte nicht für die Auswertung verwendet, sondern Ihre Ersetzungsstrategie, über die wir heute schon zur Genüge diskutiert haben. Wir haben uns die Daten angeschaut. Wir haben Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Wir glauben, wie schon von der AkdÄ gesagt, dass die Effekte von Mepolizumab wegen dem hohen Anteil an Patienten mit Operation im Vergleichsarm überschätzt sind. Wir hätten gerne die tatsächlich erhobenen Daten.

Es sind also zwei Fragen an den Hersteller: Ist es richtig, dass nach Operationen weiter beobachtet wurde, dass weiter Daten zur Symptomatik und zur Lebensqualität erhoben wurden? Und ist es richtig, dass in die unerwünschten Ereignisse durchaus unerwünschte Ereignisse nach Operationen eingingen und das wiederum bei den Endpunkten zur Symptomatik und zur Lebensqualität nicht der Fall war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wernitz.

Herr Dr. Wernitz (GSK): Ich wollte kurz etwas zu der ASS-Desaktivierung sagen, auch wenn ich mich freue, dass Sie sagen, das spielt keine Rolle, es führt nicht zur Verzerrung, aber auch aus formalen Gründen. Wir haben die Zulassung als Zusatz mit der intranasalen Kortikosteroidgabe. Mit Zusatz von ASS ist da nichts der Fall. ASS ist im Rahmen der GKV überhaupt nicht verordnungsfähig. Es ist auch nicht in der Off-Label-Liste. Da wir zugelassene Alternativen haben, ist es für die Frage der Nutzenbewertung völlig irrelevant, ob das ist oder nicht.

Was die Ersetzungsstrategie angeht: Sie haben selber gesagt, Sie haben das Verfahren zu Dupixent schon gemacht. Die sind genauso vorgegangen. Das führte zu überhaupt keiner Diskussion. Deshalb frage ich mich, warum das jetzt relevant ist. Ich denke, hier sollte ein konsistentes Vorgehen vorgenommen werden. Die statistischen Details überlasse ich meinem Kollegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatte ich schon vermutet; er sah auch wissend aus. Herr Renninger, geben Sie jetzt alles!

Herr Renninger (GSK): Vielen Dank. – Zu der Frage von Frau Preukschat. Ja, wir haben die Daten nach der Operation weiter erhoben, aber nicht, um die Fragestellung der Studie zu beantworten, und auch nicht, um die Fragestellung, warum wir heute hier sind, zu

beantworten. Wir sind hier, um uns gegenüber der zVT zu vergleichen. Wie gesagt, die Operation gehört nicht dazu.

Bei den UEs sind alle Daten, wie das standardmäßig ist, über den Studienzeitraum inkludiert, so wie sie aufgetreten sind. Natürlich sind die UEs nach Operation weiterhin erfasst. Wie gesagt, der Anteil der Patienten, die eine Operation bekommen haben, lag bei 16 Prozent. Es ist kein übermäßiger Anteil, von dem wir hier reden. Die Ersetzung spiegelt das Nichtansprechen auf die Erhaltungstherapie wider. Genau deswegen haben wir die Ersetzungsstrategie so gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Renninger. – Frau Preukschat, sind Ihre beiden Fragen damit beantwortet?

Frau Dr. Preukschat: Ja, das ist beantwortet. Ich bin allerdings nicht wirklich zufrieden. Ich würde diese Daten sehr gerne sehen. Ich glaube, für die Kliniker und die Patienten im Anwendungsgebiet wären die Daten nach Operation zu Symptomatik und Lebensqualität eine hilfreiche Informationsquelle.

Zu dem anderen Punkt, warum das bei Dupilumab keine Rolle gespielt hat und dass wir hier auf Konsistenz achten sollten. Bei Dupilumab waren die Patienten weniger schwer betroffen. Es gab deshalb deutlich weniger Operationen im Kontrollarm, auch insgesamt in beiden Armen. Deshalb war der Umfang der fehlenden Werte oder der Einfluss dieser Werte auf die Effekte nicht der, den wir hier haben. Hier haben wir tatsächlich eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die zeigen, dass sich die Effekte wesentlich verändern können, wenn man nicht von dieser Ersetzungsstrategie ausgeht. Damit haben wir eine völlig andere Situation als bei Dupilumab. Das widerspricht nicht einem konsistenten Vorgehen des IQWiG.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Herr Mühlbauer gemeldet.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich fühle mich eigentlich in meiner Einschätzung, dass wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt den Zusatznutzen nicht quantifizieren können, durch das, was ich in den letzten 10, 20 Minuten gehört habe, eher bestärkt als beruhigt. Ich möchte gerne ein Augenmerk darauf legen: Wir reden vor dem Hintergrund der Daten, dass sich auch im Placeboarm etwas getan hat. Bei der Responderrate in der Woche 52 beim Nasenpolypenscore sehen wir 50 Prozent unter Behandlung. Das ist schön, und das freut den Kliniker. Aber es waren auch 28 Prozent ohne das Medikament. Der VAS-Gesamtscore war 67 Prozent Responder unter dem Mepolizumab und 45 Prozent unter Placebo. Da sehen wir durchaus gewisse Effekte. Gerade vor dem Hintergrund – da kann ich dem IQWiG absolut zustimmen – mit der Schwäche und entsprechend durchgeführten Simulationen – wir kennen das alles, Best Case, Worst Case, was man alles unternehmen kann, wenn man eine andere Zuteilung vornimmt und das simuliert – bleibt das Argument bestehen: Wir wissen im Moment um den Stellenwert dieses Medikaments, wir heißen es willkommen, und es verbessert die Therapie, aber wir können es nicht quantifizieren. Nach dem, was uns die Kollegen aus der Klinik gesagt haben, dass man kein klares Raster hat, wer von einer solchen Therapie profitieren wird, brauchen wir bessere Daten. Es wird eine Aufgabe für die zukünftige Forschung sein: Welche Patienten können signifikant davon profitieren, und bei welchen ist der Effekt schwächer zu erwarten und dementsprechend nach wie vor nicht quantifizierbar? Er ist selbstverständlich vorhanden – das bitte ich nicht misszuverstehen –, aber im Moment nicht zu quantifizieren. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Afraz zum SF-36.

Frau Afraz: Lebensqualitätsdaten sind uns wichtig. Die waren bis dato – so hat das IQWiG eingeschätzt – nicht verwertbar. Ich habe gelesen, dass es einen Übertragungsfehler gibt und dass das aus der Welt geräumt ist. Ich habe jedoch nicht ganz verstanden: Wurde auf die Normierung eingegangen? Das war eine Kritik des IQWiG. Ich frage den pU, ob Sie hinsichtlich dieses Punktes vom IQWiG ausführen können, dass zur fehlenden Normierung der

Skalenspannweite noch Erklärung nötig war, damit wir die Daten anschauen und verwerten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Darauf müsste Herr Renninger antworten. Bitte schön, Herr Renninger.

Herr Renninger (GSK): Ich fange von hinten an, zunächst zum SF-36. Es gab im Dossier einen Übertragungsfehler; das war eine Kritik des IQWiG. Wir haben zwei falsche Tabellen dargestellt. Die haben wir mit der Stellungnahme berichtigt, haben die richtigen Tabellen nachgereicht. Wir haben den SF-36 mit der Standardsoftware des Lizenzgebers, QualityMetric, ausgewertet. Da findet die Normierung statt, die vom IQWiG kritisiert wurde. Die Daten zum SF-36 sind vollumfänglich bewertbar.

Zu den Responderraten im Placeboarm. Die Patienten werden nicht etwa nicht behandelt, sondern sie bekommen die Standardtherapie. Wir machen eine vergleichende Studie, weil wir uns die Werte im Vergleich anschauen wollen. Zwei Endpunkte wurden angesprochen. Beim Nasenpolypenscore sehen wir ein relatives Risiko bei den Respondern von 0,56. Wir haben ungefähr eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit oder ein doppelt so hohes Risiko im Mepolizumab-Arm, zum Studienende ein Responder zu sein. Bei der visuellen Analogskala, beim Symptomgesamtscore, haben wir ein relatives Risiko von 0,66. Wir schauen uns den Vergleich an. Wir sehen im Vergleich, dass wir unter Mepolizumab eine deutlich bessere Wirkung haben.

Jetzt wollte ich noch auf die Ersetzungsstrategie eingehen. Wir haben die Kritik gehört. Wie es aussieht, werden wir die nicht komplett bereinigen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da drehen wir uns seit etwa einer halben Stunde im Kreis.

Herr Renninger (GSK): Unser Vorschlag wäre, dass wir schauen, dass wir Daten nachreichen können. Ich möchte darauf hinweisen, dass die aus unserer Sicht aus den angegebenen Gründen verzerrend wirken und deshalb nicht so einfach betrachtet werden können. Wir versuchen, Daten zur Morbidität und zur Lebensqualität nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wernitz.

Herr Dr. Wernitz (GSK): Auch ich würde gerne auf den Punkt von Herrn Professor Mühlbauer eingehen. Zunächst freuen wir uns, dass Sie den Nutzen von Mepolizumab sehen. Ja, es gab Verbesserungen des Nasenpolypenscores, aber man muss Sachen berücksichtigen. Generell steigt die Compliance in klinischen Studien an. Was aber noch viel wichtiger ist: Es waren im Vergleichsarm intranasale Steroide plus Kortikosteroidstöße. Die waren erlaubt. Die haben ihren Effekt; der wird gar nicht infrage gestellt. Dass es im Vergleich trotzdem eine Verbesserung des Nutzens, der Operation, der Symptome gibt, dass wir uns die OCS sparen, zeigt den erheblichen Zusatznutzen von Nucala. Gerade die OCS-Einsparung ist bei diesem Patientenkollektiv, das diverse Nebenwirkungen der Glukokortikoide gezeigt hat, ein wichtiger Zielparameter. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Herr Diessel, Sie haben die Gelegenheit, zusammenzufassen.

Herr Diessel (GSK): Sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre Fragen und die rege Diskussion. Ich bin überzeugt, die Anhörung hat gezeigt, dass Mepolizumab einen positiven Versorgungsbeitrag in der ursächlichen Therapie der schweren CRSwNP leistet, dass die Ergebnisse der SYNPASE-Studie deutlich die erheblichen Vorteile von Mepolizumab aufzeigen und dass bei der „Zeit bis zur Nasenpolypenoperation“ ein erheblicher Zusatznutzen aufgezeigt werden konnte. Dieser ist dabei vollends unabhängig von der ebenfalls heute angesprochenen Ersetzungsstrategie, da diese ausschließlich für die Zeit nach einer durchgeführten OP relevant ist. Basierend auf der vorliegenden Evidenz und den heute gehörten Argumenten ist insgesamt eine Quantifizierung damit vollumfänglich möglich. Somit kann ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

gegenüber der zVT, einer Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden, abgeleitet werden. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung mitgewirkt haben, an die Kliniker, auch an den pU, an die AkdÄ. Wir werden das zu wägen haben, was hier in der letzten 1:20 Stunde besprochen wurde.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:48 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Mepolizumab

Stand: Juli 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Mepolizumab
[Zusatztherapie bei schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	operative Resektion
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V: D-505 Dupilumab (Beschluss vom 14.05.2020)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab Nucala®	
Glucokortikoide (topisch)	
Mometasonfuroat (generisch) R01AD09 z.B. Nasonex® Nasenspray	Nasonex ist zur Anwendung bei Erwachsenen und bei Kindern ab 3 Jahren zur symptomatischen Behandlung einer saisonalen allergischen oder perennialen Rhinitis bestimmt. Nasonex Nasenspray ist zur Behandlung einer Polyposis nasi bei Patienten ab 18 Jahren angezeigt
Budesonid R01AD05 (generisch) z.B. Budesonid acis® Nasenspray	Symptomatische Behandlung und Vorbeugung von saisonalem und ganzjährigem allergischen Schnupfen einschließlich Heuschnupfen sowie Nasenpolypen.
Glucokortikoide (systemisch), z.B.	
Prednison H02AB07 (generisch) z.B. Prednison ratiopharm	Erkrankungen der oberen Luftwege – schwere Verlaufsformen von Pollinosis und Rhinitis allergica, nach Versagen intranasal verabreichter Glucocorticoide (DS: c) […]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Antibiotika, z.B.	
Doxycyclin J01AA02 (generisch)	Doxycyclin ist angezeigt bei Infektionen, die durch Doxycyclin-empfindliche Krankheitserreger verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1), insbesondere bei: • Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereiches – akute Schube chronischer Bronchitis – **Sinusitis** – Otitis media – Pneumonie durch Mykoplasmen, Rickettsien oder Chlamydien […] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Doxycyclin zu berücksichtigen.
Biologika	
Dupilumab D11AH05 Dupixent	Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Mepolizumab

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	9. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche....4
3 Ergebnisse....5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 5
3.2 Cochrane Reviews 6
3.3 Systematische Reviews....24
3.4 Leitlinien....33
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 48
Referenzen 51

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CRS	chronic rhinosinusitis
CRSsNP	Chronic rhinosinusitis without nasal polyps
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis
ESS	Endoscopic Sinus Surgery
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICAR:RS	International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis
INCS	Intranasale Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDMs	Low-dose macrolides
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SNOT	Sino-Nasal Outcome Test
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasalen Polypen (CRSwNP), die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder operativem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, um den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und operativen Eingriffen zu reduzieren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Rhinosinusitus durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.05.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 433 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 19 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [5].

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)

Anwendungsgebiet

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Chong L et al., 2020 [3].

Biologics for chronic rhinosinusitis

Siehe auch die systematischen Reviews von Tsetsos N et al., 2018 [17], Iqbal IZ et al., 2020 [9] und Tsetsos N et al., 2020 [18].

Fragestellung

To assess the effects of biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis.

Methodik

Population:

Patients with chronic rhinosinusitis, whether with polyps (CRSwNP) or without polyps (CRSsNP).

Intervention:

anti-IL-4R alpha mAb (dupilumab);

anti-IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab);

anti-IL-5 mAb (reslizumab, benralizumab, mepolizumab);

anti-IgE mAb (omalizumab).

In Deutschland ist lediglich Dupilumab für die vorliegende Indikation zugelassen, sodass ausschließlich die Evidenz zu diesem Arzneimittel berücksichtigt wurde.

Komparator:

Placebo or no treatment. Surgery will be an alternative treatment (comparison) when trials in the area become available.

Concurrent treatments: It was expected that most studies would have used intranasal steroids as a concurrent treatment. There was no limitation on the type of pharmacological concurrent treatments used.

Comparison pairs

The following main comparison pairs were proposed in the protocol:

anti-IL-4R@ mAb plus intranasal steroids versus placebo/nomtreatment plus intranasal steroids;

anti-IL-13 plus intranasal steroids versus placebo/no treatment plus intranasal steroids;

anti-IL-5 mAb plus intranasal steroids versus placebo/nomtreatment plus intranasal steroids;

anti-IgE mAb plus intranasal steroids versus placebo/no treatment plus intranasal steroids.

Endpunkte:

Primary

- Health-related quality of life, using validated disease-specific health-related quality of life scores, such as the Sino- Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), Rhinosinusitis Outcome Measures-31 (RSOM-31) and SNOT-20.

- Disease severity, as measured by validated patient-reported symptom score (such as the Chronic Sinusitis Survey (CSS) questionnaire and visual analogue scales). Where this was unavailable, we considered including data measuring the severity of individual symptoms (see below).
- Serious adverse events (SAEs), measured by the number of participants affected.

Secondary

- Avoidance of surgery, measured by the number (proportion) of participants who had, or did not have, surgery for chronic rhinosinusitis symptoms, or who no longer fulfilled the eligibility criteria for surgery.
- Extent of disease as measured by either:
- endoscopic score (depending on population, either nasal polyps size score or other such as Lund Kennedy); and/or
- computerised tomography (CT) scan score (e.g. Lund Mackay with a range of 0 to 24, higher = worse).
- Health-related quality of life, using generic quality of life scores, such as the SF-36, EQ-5D and other well-validated instruments.
- Adverse effects: nasopharyngitis, including sore throat.

Recherche/Suchzeitraum:

Initially

- Cochrane ENT Register (searched via the Cochrane Register of Studies 18 September 2019);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2019, Issue 9) (searched via the Cochrane Register of Studies);
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non- Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) (1946 to 16 September 2019);
- Ovid EMBASE (1974 to 16 September 2019);
- Web of Science (1945 to 16 September 2019);
- ClinicalTrials.gov, www.clinicaltrials.gov (to 18 September 2019);
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (to 18 September 2019);

Living: Systematic Review: As a living systematic review, the Information Specialist will conduct monthly/quarterly searches

Qualitätsbewertung der Studien:

Risk of bias tool (ROB-1) for the orginal version, 'Risk of bias 2.0' tool (ROB-2) for future versions.

sensitivity analysis for risk of bias of included studies: excluding studies with high risk of overall bias for the results, as assessed using the Cochrane ROB-1 and ROB-2 tools

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

8 RCTs with 986 participants, 984 had severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps

3 studies (784 participants) evaluated dupilumab.

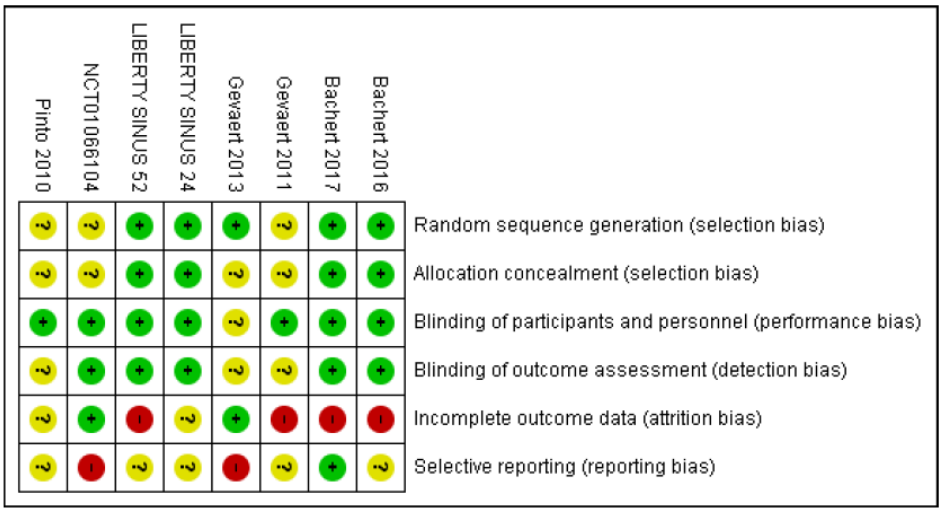
Charakteristika der Population:

Dupilumab versus placebo/no treatment (all receiving intranasal steroids) in patients with nasal polyps

- LIBERTY SINUS 24 (276 participants) gave 300 mg (subcutaneous, SC) dupilumab every two weeks and followed up patients for 24 weeks. Main Diagnosis: bilateral nasal polyps and symptoms of chronic rhinosinusitis despite intranasal corticosteroid therapy before randomisation, Polyp Status 100%
- LIBERTY SINUS 52 (448 participants) randomised patients 1:1:1 into three arms (two dupilumab arms and one placebo arm): 300 mg SC dupilumab every two weeks for 52 weeks, or 300 mg SC dupilumab every two weeks for 24 weeks followed by 300 mg SC dupilumab every four weeks for another 28 weeks. The total period of follow-up was 52 weeks and results were reported for both week 24 and 52. The study had prespecified that some of the data would be pooled across both studies and/or both treatment arms of dupilumab, and did not report the results of the individual trials separately. For the purpose of this review, we combined the results of the different dupilumab arms in the LIBERTY SINUS 52 study,but reported the results of SINUS-52 and SINUS-24 independently by using the data presented in trial registries whenever possible. Main diagnosis: bilateral nasal polyps and symptoms of chronic rhinosinusitis despite intranasal corticosteroid therapy before randomisation; Polyp Status: 100%
- Bachert 2016 (60 participants) gave a 500 mg SC loading dose of dupilumab followed by 300 mg SC weekly for 15 weeks. Main diagnosis: chronic sinusitis with nasal polyps; Previous sinus surgery status: 53.3% had 1 previous surgery for nasal polyps in dupilumab group; 63.3% of placebo group; Previous courses of steroids: excluded if received oral corticosteroids within past 2 months

Qualität der Studien:

Studies with Dupilumab: Liberty Sinus 24, Liberty Sinus 52, Bachert 2016



Studienergebnisse:

- Disease-specific HRQL was measured with the SNOT-22 (score 0 to 110; minimal clinically important difference (MCID) 8.9 points). At 24 weeks, the SNOT-22 score was 19.61 points lower (better) in participants receiving dupilumab (mean difference (MD) -19.61, 95% confidence interval (CI) -22.54 to -16.69; 3 studies; 784 participants; high certainty).

- Symptom severity measured on a 0- to 10-point visual analogue scale (VAS) was 3.00 lower in those receiving dupilumab (95% CI -3.47 to -2.53; 3 studies; 784 participants; moderate certainty).
- The risk of serious adverse events may be lower in the dupilumab group (risk ratio (RR) 0.45, 95% CI 0.28 to 0.75; 3 studies; 782 participants; low certainty).
- The number of participants requiring nasal polyp surgery (actual or planned) during the treatment period is probably lower in those Receiving dupilumab (RR 0.17, 95% CI 0.05 to 0.52; 2 studies; 725 participants; moderate certainty).
- Change in the extent of disease using the Lund Mackay computerised tomography (CT) score (0 to 24, higher = worse) was -7.00 (95% CI -9.61 to -4.39; 3 studies; 784 participants; high certainty), a large effect favouring the dupilumab group.
- The EQ-5D visual analogue scale (0 to 100, higher = better; MCID 8 points) was used to measure change in generic quality of life. The mean difference favouring dupilumab was 8.59 (95% CI 5.31 to 11.86; 2 studies; 706 participants; moderate certainty).
- There may be little or no difference in the risk of nasopharyngiti (RR 0.95, 95% CI 0.72 to 1.25; 3 studies; 783 participants; low certainty).

Fazit der Autoren

In adults with severe chronic rhinosinusitis and nasal polyps, using regular topical nasal steroids, dupilumab improves disease-specific HRQL compared to placebo, and reduces the extent of the disease as measured on a CT scan. It probably also improves symptoms And generic HRQL and there is no evidence of an increased risk of serious adverse events. It may reduce the need for further surgery. There may be little or no difference in the risk of nasopharyngitis.

Kommentare zum Review

Es wurde in den Ergebnissen und dem Fazit der Autoren nur Dupilumab als einzig in Deutschland zugelassene Therapie in der Indikation berücksichtigt. Die beiden systematischen Reviews von Tsetsos N et al., 2018 [17] und Iqbal IZ et al., 2020 [9] befassen sich mit einer vergleichbaren Fragestellung. Allerdings wurden die beiden Studien LIBERTY SINUS 24 und LIBERTY SINUS 52 aufgrund des älteren Suchdatums nicht eingeschlossen.

In Tsetsos N et al., 2018 [17] waren dagegen alle 3 Studien enthalten. Allerdings wurde hier lediglich der Geruchssinn als Endpunkt betrachtet: *All 3 RCTs had very similar study designs and biases, and their perceived homogeneity regarding the primary outcome was corroborated by an I2 value of 0%. The fixed-effects model was used to perform statistical analysis. Objective olfactory outcomes after biologic therapy were measured in the trials using the 40-item UPSIT. The 3 studies were pooled, comprising a total population of 784 patients. The SMD of the pooled studies was 1.22 (95% CI, 1.06 to 1.37). This indicated a robust improvement in olfaction that clearly favored biologic therapy with dupilumab over placebo (p < 0.00001). Subjective rating of loss of smell (score 0-3) was an additional outcome, having been assessed in 2 of the aforementioned studies. The random-effects model was used to perform statistical analysis of the studies (I2 value of 68%). The SMD of the pooled studies was −1.13 (95% CI, −1.42 to −0.84). A significant advantage of dupilumab vs placebo in reducing loss-of-smell score was noted in patients with CRSwNP (p < 0.00001). Overall, dupilumab use led to striking results in olfaction, as the percentage of anosmic patients decreased from 74% to 24% and from 79% to 30% in the SINUS-24 and SINUS- 52 studies, respectively, whereas no change was seen in the placebo groups.*

Head K et al., 2016 [8].

Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis

Fragestellung

To assess the effects of systemic and topical antibiotics in people with chronic rhinosinusitis

Methodik

Population:

- Patients with chronic rhinosinusitis, whether with polyps or without polyps

Intervention:

- macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin);
- tetracyclines (e.g. doxycycline);
- beta-lactams (e.g. penicillins/cephalosporins) with/without clavulanic acids;
- quinolones

Komparator:

- placebo or no intervention;
- another class of antibiotics;
- the same type of antibiotic, which is either:
  - given for a different duration;
  - given at a different dose;
- other treatments for chronic rhinosinusitis, including:
  - intranasal corticosteroids;
  - oral/systemic steroids;
  - the same type of antibiotic but given for a different duration;
  - the same type of antibiotic but given at a different dose.

Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- September 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

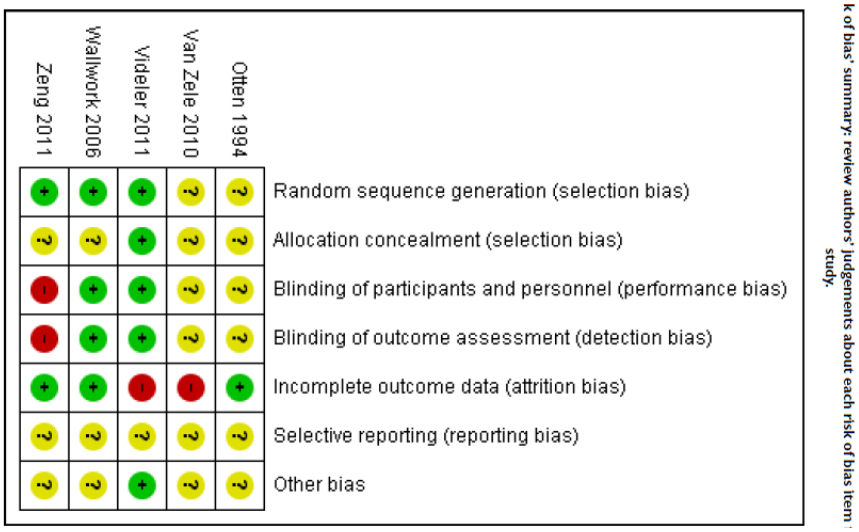
- N=5 RCTs (n=293)

Charakteristika der Population:

- All studies compared systemic antibiotics with placebo or another pharmacological intervention. Four studies recruited only adults and one only children.
- Three used macrolide, one tetracycline and one a cephalosporin-type antibiotic.
- Three recruited only patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps, one recruited patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and one had a mixed population.
- Three followed up patients for 10 to 12 weeks after treatment had finished.

Qualität der Studien:

- Moderat bis niedrig



Studienergebnisse:

- Three studies compared antibiotics with placebo (176 participants)
  - One study (64 participants, without polyps) reported disease-specific HRQL using the SNOT-20 (0 to 5, 0 = best quality of life). At the end of treatment (three months) the SNOT-20 score was lower in the group receiving macrolide antibiotics than the placebo group (mean difference (MD) -0.54 points, 95% confidence interval (CI) -0.98 to -0.10), corresponding to a moderate effect size favouring antibiotics (moderate quality evidence). Three months after treatment, it is uncertain if there was a difference between groups.
  - One study (33 participants, with polyps) provided information on gastrointestinal disturbances and suspected allergic reaction (rash or skin irritation) after a short course of tetracycline antibiotic compared with placebo.We are very uncertain if antibiotics were associated with an increase in gastrointestinal disturbances (risk ratio (RR) 1.36, 95% CI 0.22 to 8.50) or skin irritation (RR 6.67, 95% CI 0.34 to 128.86) (very low quality evidence).
- Systemic antibiotics plus saline irrigation and intranasal corticosteroids versus placebo plus saline irrigation and intranasal corticosteroids (1 Studie)
  - One study (60 participants, some with and some without polyps) compared a three-month course of macrolide antibiotic with placebo; all participants also used saline irrigation and 70% used intranasal corticosteroids. Disease-specific HRQL was reported using SNOT-22 (0 to 110, 0 = best quality of life). Data were difficult to interpret (highly skewed and baseline imbalances) and it is unclear if there was an important difference at any time point (low quality evidence). To assess patient-reported disease severity participants

rated the effect of treatment on a five-point scale (-2 for “desperately worse” to 2 for “cured”) at the end of treatment (three months). For improvement in symptoms there was no difference between the antibiotics and placebo groups; the RR was 1.50 (95% CI 0.81 to 2.79; very low quality evidence), although there were also slightly more people who felt worse after treatment in the antibiotics group. There was no demonstrable difference in the rate of gastrointestinal disturbances between the groups (RR 1.07, 95% CI 0.16 to 7.10). General HRQL was measured using the SF-36. The authors stated that there was no difference between groups at the end of treatment (12 weeks) or two weeks later.

- Systemic antibiotics versus intranasal corticosteroids (1 Studie)
  - One study (43 participants, without polyps) compared a three-month course of macrolide antibiotic with intranasal corticosteroids. Patient-reported disease severity was assessed using a composite symptom score (0 to 40; 0 = no symptoms). It is very uncertain if there was a difference as patient-reported disease severity was similar between groups (MD -0.32, 95% CI -2.11 to 1.47; low quality evidence).
- Systemic antibiotics versus oral corticosteroids (1 Studie)
  - One study (28 participants, with polyps) compared a short course of tetracycline antibiotic (unclear duration, ~20 days) with a 20-day course of oral corticosteroids. We were unable to extract data on any of the primary efficacy outcomes. It is uncertain if there was a difference ingastrointestinal disturbances (RR 1.00, 95% CI 0.16 to 6.14) or skin irritation (RR 2.00, 95% CI 0.20 to 19.62) as the results for these outcomes were similar between groups (very low quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found very little evidence that systemic antibiotics are effective in patients with chronic rhinosinusitis. We did find moderate quality evidence of a modest improvement in disease-specific quality of life in adults with chronic rhinosinusitis without polyps receiving three months of a macrolide antibiotic. The size of improvement was moderate (0.5 points on a five-point scale) and only seen at the end of the three-month treatment; by three months later no difference was found. Despite a general understanding that antibiotics can be associated with adverse effects, including gastrointestinal disturbances, the results in this review were very uncertain because the studies were small and few events were reported.

No RCTs of topical antibiotics met the inclusion criteria.

Head K et al., 2016 [7].

Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic Rhinosinusitis

Fragestellung

To assess the effects of a short course of oral corticosteroids as an adjunct (’add-on’) therapy in people with chronic rhinosinusitis who are already on standard treatments.

Methodik

Population:

- Patients with chronic rhinosinusitis, whether with polyps or without polyps

(Hinweis: im Folgenden wurden nur Studien an Erwachsenen Personen extrahiert)

Intervention:

- prednisone;
- prednisolone;
- methylprednisolone;
- hydrocortisone;
- cortisone acetate.

Komparator:

- oral steroids plus intranasal corticosteroids versus placebo or no treatment plus intranasal corticosteroids

Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=2 (n=78) (just one trial with adults)

Charakteristika der Population:

- One trial in adults with nasal polyps included 30 participants. All participants used intranasal corticosteroids and were randomised to either short-course oral steroids (oral methylprednisolone, 1 mg/kg and reduced progressively over a 21-day treatment course) or no additional treatment.

Qualität der Studien:

- We judged the quality of the evidence for oral steroids plus intranasal steroids for adults with nasal polyps to be very low (we are very uncertain about the estimate) as the evidence comes from one trial that has a low number of participants. The trial had a high risk of bias due to the way it was conducted. The trial did not report adverse events and did not report results after the end of treatment.

Studienergebnisse:

- Oral steroids as an adjunct to intranasal corticosteroids
  - One trial in adults with nasal polyps included 30 participants. All participants used intranasal corticosteroids and were randomised to either short-course oral steroids (oral methylprednisolone, 1 mg/kg and reduced progressively over a 21-day treatment course) or no additional treatment. None of the primary outcome measures of interest in this review were reported by the study. There may have been an important reduction in the size of the polyps (measured by the nasal polyps score, a secondary outcome measure) in patients receiving oral steroids and intranasal corticosteroids, compared to intranasal

corticosteroids alone (mean difference (MD) -0.46, 95% confidence interval (CI) -0.87 to -0.05; 30 participants; scale 1 to 4) at the end of treatment (21 days). This corresponds to a large effect size, but we are very uncertain about this estimate as we judged the study to be at high risk of bias. Moreover, longer-term data were not available and the other outcomes of interest were not reported.

- There were no data available for the longer term (three months).

Anmerkung/Fazit der Autoren

There might be an improvement in symptom severity, polyps size and condition of the sinuses when assessed using CT scans in patients taking oral corticosteroids when these are used as an adjunct therapy to antibiotics or intranasal corticosteroids, but the quality of the evidence supporting this is low orvery low (we are uncertain about the effect estimate; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect). It is unclear whether the benefits of oral corticosteroids as an adjunct therapy are sustained beyond the short follow-up period reported (up to 30 days), as no longer-term data were available.

There were no data in this review about the adverse effects associated with short courses of oral corticosteroids as an adjunct therapy.

More research in this area, particularly research evaluating longer-term outcomes and adverse effects, is required.

Head K et al., 2016 [6].

Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis

Fragestellung

To assess the effects of oral corticosteroids compared with placebo/ no intervention or other pharmacological interventions (intranasal corticosteroids, antibiotics, antifungals) for chronic rhinosinusitis.

Methodik

Population:

- Patients with chronic rhinosinusitis, whether with polyps or without polyps

Intervention:

- prednisone;
- prednisolone;
- methylprednisolone;
- hydrocortisone;
- cortisone acetate.

Komparator:

- The main comparators were: placebo or no intervention.
- The main comparison pairs were:
  - oral steroids versus placebo or no treatment;

  - oral steroids followed by intranasal corticosteroids versus placebo or no treatment followed by intranasal corticosteroids.
- Other possible comparison pairs included:
  - oral steroids versus intranasal corticosteroids;
  - oral steroids versus antibiotics;
  - oral steroids versus antifungals.

Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

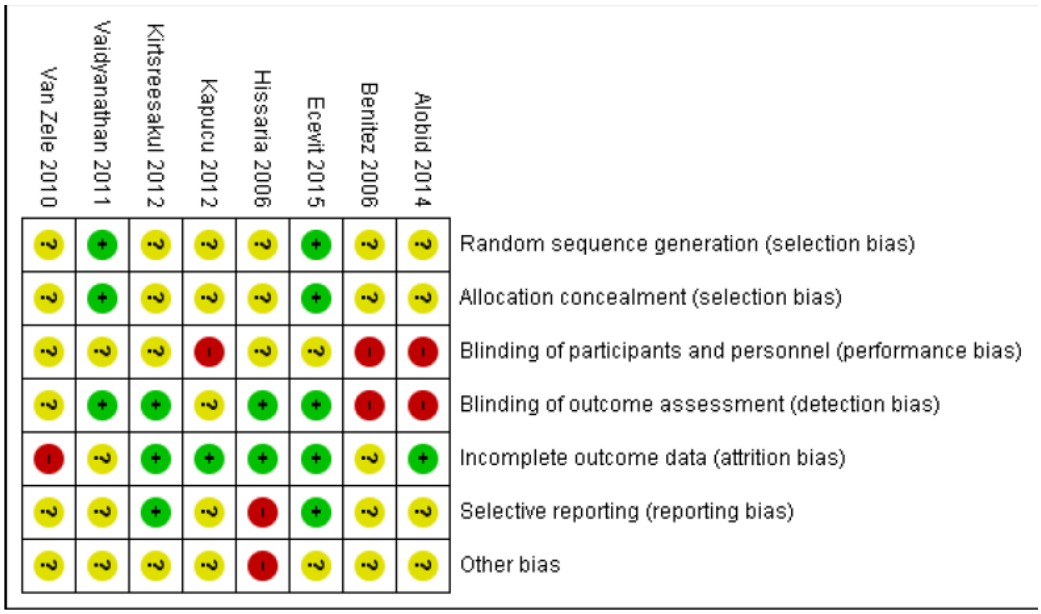
Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=8 (474) → which compared oral corticosteroids with placebo or no intervention

Charakteristika der Population:

- All eight included studies are parallel-group, randomised controlled trials
- All trials only recruited adults with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.
- There were 474 participants included in the comparison of oral steroids with placebo or no intervention.
- All trials reported outcomes at two to three weeks, at the end of the short-course oral steroid treatment period. Three trials additionally reported outcomes at three to six months.
- Two of these studies prescribed intranasal steroids to patients in both arms of the trial at the end of the oral steroid treatment period.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Oral steroids versus placebo or no intervention

- Disease-specific health-related quality of life was reported by one study. This study reported improved quality of life after treatment (two to three weeks) in the group receiving oral steroids compared with the group who received placebo (standardised mean difference (SMD) -1.24, 95% confidence interval (CI) -1.92 to -0.56, 40 participants, modified RSOM-31), which corresponds to a large effect size.We assessed the evidence to be low quality (we are uncertain about the effect estimate; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect).
- Disease severity as measured by patient-reported symptom scores was reported by two studies, which allowed the four key symptoms used to define chronic rhinosinusitis (nasal blockage, nasal discharge, facial pressure, hyposmia) to be combined into one score. The results at the end of treatment (two to three weeks) showed an improvement in patients receiving oral steroids compared to placebo, both when presented as a mean final value (SMD -2.84, 95% CI -4.09 to -1.59, 22 participants) and as a change from baseline (SMD -2.28, 95% CI -2.76 to -1.80, 114 participants). These correspond to large effect sizes but we assessed the evidence to be low quality.
- One study (114 participants) followed patients for 10 weeks after the two-week treatment period. All patients in both arms received intranasal steroids at the end of the oral steroid treatment period. The results showed that the initial results after treatment were not sustained (SMD -0.22, 95% CI -0.59 to 0.15, 114 participants, percentage improvement from baseline). This corresponds to a small effect size and we assessed the evidence to be low quality.
- There was an increase in adverse events in people receiving orals steroids compared with placebo for gastrointestinal disturbances (risk ratio (RR) 3.45, 95% CI 1.11 to 10.78; 187 participants; three studies) and insomnia (RR 3.63, 95% CI 1.10 to 11.95; 187 participants; three studies). There was no significant impact of oral steroids on mood disturbances at the dosage used in the included study (risk ratio (RR) 2.50, 95% CI 0.55 to 11.41; 40 participants;

one study). We assessed the evidence to be low quality due to the lack of definitions of the adverse events and the small number of events or sample size, or both).

Other comparisons

No studies that compared short-course oral steroids with other treatment for chronic rhinosinusitis met the inclusion criteria.

Anmerkung/Fazit der Autoren

At the end of the treatment course (two to three weeks) there is an improvement in health-related quality of life and symptom severity in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps taking oral corticosteroids compared with placebo or no treatment. The quality of the evidence supporting this finding is low. At three to six months after the end of the oral steroid treatment period, there is little or no improvement in health-related quality of life or symptom severity for patients taking an initial course of oral steroids compared with placebo or no treatment.

The data on the adverse effects associated with short courses of oral corticosteroids indicate that there may be an increase in insomnia and gastrointestinal disturbances but it is not clear whether there is an increase in mood disturbances. All of the adverse events results are based on low quality evidence.

More research in this area, particularly research evaluating patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps, longer-term outcomes and adverse effects, is required.

There is no evidence for oral steroids compared with other treatments.

Chong L et al., 2016 [2].

Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis (Review)

Fragestellung

To assess the effects of intranasal corticosteroids in people with chronic rhinosinusitis.

Methodik

Population:

Patients with chronic rhinosinusitis, whether with or without polyps

Intervention:

- First-generation intranasal corticosteroids:
  - Beclomethasone dipropionate
  - Triamcinolone acetonide
  - Flunisolide
  - Budesonide
- Second-generation intranasal corticosteroids:
  - Ciclesonide
  - Fluticasone furoate
  - Fluticasone propionate
  - Mometasone furoate

  - Betamethasone sodium phospate
- If other interventions were used, these should have been used in both treatment arms. Allowed co-interventions included:
  - nasal saline irrigation;
  - antibiotics;
  - intermittent nasal decongestants.

Komparator:

- The main comparison pair was:
  - intranasal corticosteroids versus placebo or no intervention.
- Other possible comparison pairs included:
  - intranasal corticosteroids plus co-intervention A versus placebo plus co-intervention A.

Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

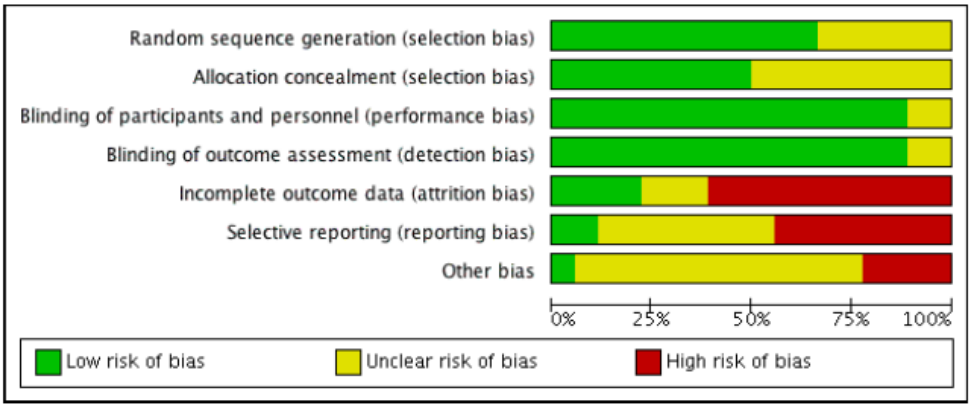
- N=18 (n=2738)

Charakteristika der Population:

- Fourteen studies had participants with nasal polyps and four studies had participants without nasal polyps. Only one study was conducted in children.

Qualität der Studien:

- We included 18 studies in this review. Nine of these had low risk of bias for both selection and blinding (Keith 2000; Lund 2004; Mosges 2011; Parikh 2001; Penttilla 2000; Small 2005; Stjarne 2006; Stjarne 2006a; Zhou 2015). Lang 1983 was only available as an abstract and therefore there was insufficient information to judge the risk of bias formost domains.We didmost of the ratings based solely on the study report(s), as the trials were not registered and no protocols were available.



Studienergebnisse:

Intranasal corticosteroids versus placebo or no intervention

- Only one study (20 adult participants without polyps) measured our primary outcome disease-specific HRQL using the Rhinosinusitis Outcome Measures-31 (RSOM-31). They reported no significant difference (numerical data not available) (very low quality evidence).
- Our second primary outcome, disease severity , was measured using the Chronic Sinusitis Survey in a second study (134 participants without polyps), which found no important difference (mean difference (MD) 2.84, 95% confidence interval (CI) -5.02 to 10.70; scale 0 to 100). Another study (chronic rhinosinusitis with nasal polyps) reported an increased chance of improvement in the intranasal corticosteroids group (RR 2.78, 95% CI 1.76 to 4.40; 109 participants). The quality of the evidence was low.
- Six studies provided data on at least two of the individual symptoms used in the EPOS 2012 criteria to define chronic rhinosinusitis (nasal blockage, rhinorrhoea, loss of sense of smell and facial pain/pressure). When all four symptoms in the EPOS criteria were available on a scale of 0 to 3 (higher = more severe symptoms), the average MD in change from baseline was -0.26 (95% CI -0.37 to -0.15; 243 participants; two studies; low quality evidence). Although there were more studies and participants when only nasal blockage and rhinorrhoea were considered (MD -0.31, 95% CI -0.38 to -0.24; 1702 participants; six studies), the MD was almost identical to when loss of sense of smell was also considered (1345 participants, four studies; moderate quality evidence).
- When considering the results for the individual symptoms, benefit was shown in the intranasal corticosteroids group. The effect size was larger for nasal blockage (MD -0.40, 95% CI -0.52 to -0.29; 1702 participants; six studies) than for rhinorrhoea (MD -0.25, 95% CI -0.33 to -0.17; 1702 participants; six studies) or loss of sense of smell (MD -0.19, 95% CI -0.28 to -0.11; 1345 participants; four studies). There was heterogeneity in the analysis for facial pain/pressure (MD -0.27, 95% CI -0.56 to 0.02; 243 participants; two studies). The quality of the evidence was moderate for nasal blockage, rhinorrhoea and loss of sense of smell, but low for facial pain/ pressure.

- There was an increased risk of epistaxis with intranasal corticosteroids (risk ratio (RR) 2.74, 95% CI 1.88 to 4.00; 2508 participants; 13 studies; high quality evidence).
- Considering our secondary outcome, general HRQL, one study (134 participants without polyps) measured this using the SF-36 and reported a statistically significant benefit only on the general health subscale. The quality of the evidence was very low. It is unclear whether

there is a difference in the risk of local irritation (RR 0.94, 95% CI 0.53 to 1.64; 2124 participants; 11 studies) (low quality evidence).

- None of the studies treated or followed up patients long enough to provide meaningful data on the risk of osteoporosis or stunted growth (children).

Other comparisons

- We identified no other studies that compared intranasal corticosteroids plus co-intervention A versus placebo plus co-intervention A.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Most of the evidence available was from studies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. There is little information about quality of life (*very low quality* evidence). For disease severity, there seems to be improvement for all symptoms (*low quality* evidence), a moderate-sized benefit for nasal blockage and a small benefit for rhinorrhoea (*moderate quality* evidence). The risk of epistaxis is increased (*high quality* evidence), but these data included all levels of severity; small streaks of blood may not be a major concern for patients. It is unclear whether there is a difference in the risk of local irritation (*low quality* evidence).

Chong L et al., 2016 [1].

Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis

Fragestellung

To assess the relative effects of different types, delivery methods and doses of intranasal corticosteroids.

Methodik

Population:

Patients with chronic rhinosinusitis, whether with or without polyps

Intervention:

- First-generation intranasal corticosteroids:
  - Beclomethasone dipropionate
  - Triamcinolone acetonide
  - Flunisolide
  - Budesonide
- Second-generation intranasal corticosteroids:
  - Ciclesonide
  - Fluticasone furoate
  - Fluticasone propionate
  - Mometasone furoate
  - Betamethasone sodium phospate
- If other interventions were used, these should have been used in both treatment arms. Allowed co-interventions included:

- nasal saline irrigation;
- antibiotics;
- intermittent nasal decongestants.

Komparator:

- The main possible comparison pair was:
  - any first-generation corticosteroid versus any secondgeneration corticosteroid.
- Other possible comparison pairs were:
  - intranasal corticosteroid delivered as spray versus intranasal corticosteroid delivered as drops; and
  - low-dose intranasal corticosteroid versus high-dose intranasal corticosteroid.

Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

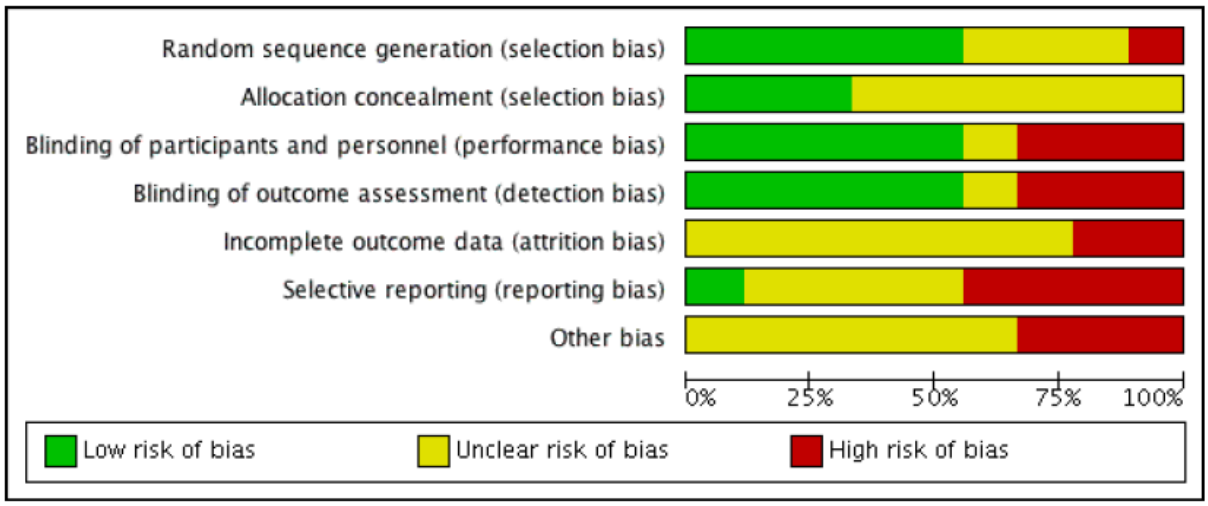
Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=9 (n=911)

Charakteristika der Population:

The studies varied in size: some were small, with as few as 20 patients, while others included over 200 participants. Most studies recruited adult patients, but one study only included children. In the majority of the adult studies, most participants were male (72% to 79%). In all of the studies the participants had chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The studies either compared different types of steroids (three studies), highdose versus low-dose steroids (five studies), twice daily versus once daily steroids, or different delivery methods (aqueous nasal spray versus aerosol - one study). All of the studies had a placebo group.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Fluticasone propionate versus beclomethasone dipropionate

We identified two small studies (56 participants with polyps) that evaluated disease severity and looked at the primary adverse effect: epistaxis, but no other outcomes. We cannot report any numerical data but the study authors reported no difference between the two steroids. The evidence was of very low quality.

Fluticasone propionate versus mometasone furoate

We identified only one study (100 participants with polyps) that evaluated disease severity (nasal symptoms scores), which reported no difference (no numerical data available). The evidence was of very low quality.

High-dose versus low-dose steroids

We included five studies (663 participants with nasal polyps), three using mometasone furoate (400 µg versus 200 µg in adults and older children, 200 µg versus 100 µg in younger children) and two using fluticasone propionate drops (800 µg versus 400 µg). We found low quality evidence relating to disease severity and nasal polyps size, with results from the high-dose and low-dose groups being similar. Although all studies reported more improvement in polyp score in the high-dose group, the significance of this is unclear due to the small size of the improvements.

The primary adverse effect, epistaxis, was more common when higher doses were used (risk ratio (RR) 2.06, 95% confidence interval (CI) 1.20 to 3.54, 637 participants, moderate quality evidence).Most of the studies that contributed data to this outcome used a broad definition of epistaxis, which ranged from frank bleeding to bloody nasal discharge to flecks of blood in the mucus.

Aqueous nasal spray versus aerosol spray

We identified only one poorly reported study (unclear number of participants for comparison of interest, 91 between three treatment arms), in which there were significant baseline differences between the participants in the two groups. We were unable to draw meaningful conclusions from the data.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found insufficient evidence to suggest that one type of intranasal steroid is more effective than another in patients with chronic rhinosinusitis, nor that the effectiveness of a spray differs from an aerosol. We identified no studies that compared drops with spray.

It is unclear if higher doses result in better symptom improvements (low quality evidence), but there was moderate quality evidence of an increased risk of epistaxis as an adverse effect of treatment when higher doses were used. This included all levels of severity of epistaxis and it is likely that the proportion of events that required patients to discontinue usage is low due to the low numbers of withdrawals attributed to it. If epistaxis is limited to streaks of blood in the mucus it may be tolerated by the patient and it may be safe to continue treatment. However, it may be a factor that affects compliance.

There is insufficient evidence to suggest that the different types of corticosteroid molecule or spray versus aerosol have different effects. Lower doses have similar effectiveness but fewer side effects.

Clearly more research in this area is needed, with specific attention given to trial design, disease-specific health-related quality of life outcomes and evaluation of longer-term outcomes and adverse effects.

3.3 Systematische Reviews

Li W et al., 2019 [11].

Efficacy and safety of steroid-impregnated implants following sinus surgery: A meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this meta-analysis was to discuss the efficacy and safety of bioabsorbable steroid-impregnated implants following endoscopic sinus surgery (ESS) for chronic rhinosinusitis (CRS) patients.

Methodik

Population:

- patients with CRSsNP, CRSwNP or both

Intervention:

- bioabsorbable steroid-impregnated implants following ESS

Komparator:

- non-steroid-impregnated implants

Endpunkte:

- Lund-Kennedy scores (LKES - assesses sinus outcomes based on the degree of polyps (0 = none, 1 = confined to middle meatus, and 2 = beyond middle meatus), discharge (0 = none, 1 = clear and thin, and 2 = thick and purulent), and edema, scarring, and crusting (for each, 0 = absent, 1 = mild, and 2 = severe))
- Perioperative Sinus Endoscopy (POSE- rates the sinuses individually, specifically assessing the middle turbinate, the middle meatus, the ethmoid cavity, the sphenoid sinus and the frontal recess/sinus.) scores
- Secondary: endoscopy scores of polyp change, significant adhesion, middle turbinate lateralization. For studies that also measured specific safety outcomes, bioabsorbable steroid-impregnated implants safety was also evaluated by documenting all reported adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane, EMBASE, Web of Science, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials in March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias Assessment of the RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs

Charakteristika der Population:

TABLE I.
Study Characteristics of the Included Eight Randomized Controlled Trials.

Study/Year	Design	Sex (M/F)	Mean Age (year)	Nostrils (n)	Type of CRS	Impregnanted Drug (Dose)/Implants	Follow-up (months)
1. Adriaensen/2017	RCT	EG:9/9 CG: 11/7	EG: 50 CG: 45	EG: 18 CG: 18	CRSwNP	EG:FP (40 μg/cm^2)/dressing CG:No/dressing	2
2. Hwang/2018	RCT	EG:17/5 CG: 17/5	EG: 42.05 CG: 42.05	EG: 22 CG: 22	CRSwNP	EG:TS (2 mL, 40 mg/mL)/dressing CG:NS (2 mL)/dressing	2
3. Marple/2012	RCT	EG:60/45 CG: 60/15	EG:46.5 CG:46.5	EG:105 CG:105	CRSwNP CRSsNP	EG:MF (370 μg)/stent CG:No/stent	1
4. Murr/2011	RCT	–	–	EG:38 CG:38	CRSwNP CRSsNP	EG:MF (370 μg)/stent CG:No/stent	2
5. Rudmik/2012	RCT	EG:11/7 CG:9/9	EG:49.9 CG:49.2	EG:18 CG:18	CRSsNP	EG:DM (4 mL, 4 mg/mL) + 4 mL SW/spacer CG:8 mL SW/spacer	3
6. Sow/2018	RCT	–	–	EG:8 CG:8	CRSwNP CRSsNP	EG:HC/dressing CG:NS/dressing	3
7. Xu/2016	RCT	–	–	EG:18 CG:19	CRSwNP	EG:TS (2 mL, 10 mg/mL)/dressing CG:NS (2 mL/dressing	3
8. Zhao/2018	RCT	EG:10/5 CG:10/5	EG:46.53 CG:46.53	EG:15 CG:15	CRSwNP	EG:MF (8 mL)/dressing CG:NS (8 mL)/dressing	3

CG = control group; CRS = chronic rhinosinusitis; CRSsNP = chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DM = dexamethasone; EG = experimental group; F = female; FP = fluticasone propionate; HC = hydrocortisone; M = male; MF = monmetasone furoate; NS = normal saline; RCT = randomized controlled trial; SW = sterile water; TS = triamcinolone solution.

Qualität der Studien:

Risk of Bias Assessment of the RCTs.

Study	Random Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Other Bias
1. Adriaensen/2017	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
2. Hwang/2018	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
3. Marple/2011	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
4. Murr/2010	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
5. Rudmik/2012	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
6. Sow/2018	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
7. Xu/2016	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
8. Zhao/2018	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

RCT = randomized controlled trial.

Studienergebnisse:

- Lund-Kennedy Scores: The pooled results revealed that the experimental group was noted to have a better LKES than the control group; however, there was no significant difference between the experimental group and the control group (WMD − 0.40; 95% CI −1.05, −0.62, P = 0.23). The random-effects model was used due to the high heterogeneity of the effect size (I2 = 62%, P = 0.05).
- Perioperative Sinus Endoscopy Scores: The pooled results indicated that the experimental group had lower Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scores compared with the control group, and there was a significant difference between the two groups (WMD −1.88; 95% CI −2.32 to −1.43, P < 0.00001), without heterogeneity (I2= 44%, P= 0.17).
- Polypoid Change: The pooled results demonstrated a significant difference between the experimental group and the control group (OR −0.16; 95% CI: −0.26 to −0.06; P = 0.002), without heterogeneity (I2 = 0%, P = 0.97).
- Middle Turbinate Lateralization: The pooled results demonstrated a significant difference between the experimental group and the control group (OR 0.28; 95% CI: 0.09 to 0.90; P = 0.03) without heterogeneity (I2 = 0%, P = 0.94)

- Significant Adhesion: The pooled results demonstrated a significant difference between the experimental group and the control group (OR 0.30; 95% CI: 0.12 to 0.73; P = 0.008) without heterogeneity (I2= 0%, P= 0.59).
- Total Serious Adverse Events: We compared the numbers of adverse events, such as postoperative bleeds, frank pus in the sinus, local swelling, and postoperative bleeds in the experimental group with those in the control group, and the pooled results demonstrated no significant difference between experimental group and control group (OR 0.38; 95% CI: 0.07 to 2.03; P = 0.26) without heterogeneity (I2 = 0%, P = 0.76).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis of data revealed that bioabsorbable steroid-impregnated implants following ESS are effective in improving the endoscopic appearance of the healing process, and the safety profile appears to be favorable for the treatment of CRS patients.

Kommentare zum Review

In dem Review wurde nicht zwischen Patienten mit CRSsNP und CRSwNP unterschieden. Es ist unklar, wie hoch der Anteil der Personen mit CRSwNP, die dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen, ist. Für diese Patientengruppe erfolgten keine separaten Analysen.

Seresirikachorn K et al., 2019 [15].

Factors of success of low-dose macrolides in chronic sinusitis: Systematic review and meta-analysis

Siehe auch Shen S et al., 2018 [16] und Lasso A et al., 2017 [10].

Fragestellung

We hypothesized that the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of macrolides at optimal regimens should be effective for specific subgroups. This study aimed to assess the prognostic factors of LDMs therapy that may predict the favorable clinical outcomes by performing a meta-analysis and subgroup analyses.

Methodik

Population:

Patients with CRS 18 years old or older.

Intervention:

Low-dose macrolides (LDMs), LDMs plus standard treatment

Komparator:

Placebo or standard treatment

Endpunkte:

Sino-Nasal Outcome Test (SNOT), symptom score, computed tomography (CT) score, endoscopy score, and gastrointestinal and cardiac adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

MEDLINE and Embase on March 17, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

10 studies were included for qualitative synthesis (8,9,12,15–21), nine studies for quantitative synthesis

8. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2006;116:189–193.

9. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, et al. Lack of efficacy of long-term, lowdose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Allergy 2011;66:1457–1468.

12. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, Dippold U, Kettern L, Mann WJ. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2015;125:1048–1055.

15. Amali A, Saedi B, Rahavi-Ezabadi S, Ghazavi H, Hassanpoor N. Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: a randomized clinical trial. Am J Rhinol Allergy 2015;29:421–424.

16. Deng J, Chen F, Lai Y, et al. Lack of additional effects of long-term, lowdose clarithromycin combined treatment compared with topical steroids alone for chronic rhinosinusitis in China: a randomized, controlled trial. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8-14

17. Jiang RS, Wu SH, Tsai CC, Li YH, Liang KL. Efficacy of Chinese herbal medicine compared with a macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 2012;26:293–297.

18. KorkmazH,Ocal B, Tatar EC, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis with polyps: is eradication possible? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271:2695–2702.

19. Peric A, Baletic N, Milojevic M, et al. Effects of preoperative clarithromycin administration in patients with nasal polyposis. West Indian Med J 2014; 63:721–727.

20. Varvyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:533–541.

21. Zeng M, Long XB, Cui YH, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. Am J Rhinol Allergy 2011;25:e203–e207.

TABLE I.
Characteristics of Included Studies.

First Author	Year	CRS Subtype	Concurrent ESS	No. of Patients	No. of Macrolides	No. of Control	Macrolides	Dose (mg/d)	Control	Duration of Treatment (wk)
Wallwork	2006	CRSsNP	Without ESS	64	29	35	Roxithromycin	150	Placebo	12
Videler	2011	Mixed (wNP)	Without ESS	60	29	31	Azithromycin	500/7*	Placebo	12
Zeng	2011	CRSsNP	Without ESS	43	22	21	Clarithromycin	250	INCS	12
Jiang	2012	CRSsNP	Without ESS	53	27	26	Erythromycin	500	Herb	8
Peric	2014	CRSwNP	ESS:preoperative	80	40	40	Clarithromycin	500	No macrolide	8
Korkmaz	2014	CRSwNP	Without ESS	44	22	22	Clarithromycin	250†	No macrolide	8
Varvyanskaya	2014	CRSwNP	ESS:postoperative	66	44	22	Clarithromycin	250	No macrolide	24
Amali	2015	Mixed (sNP)	ESS:postoperative	66	22	44	Azithromycin	250	Placebo	12
Haxel	2015	Mixed (wNP)	ESS:postoperative	58	29	29	Erythromycin	250	Placebo	12
Deng	2018	Mixed (wNP)	Without ESS	74	38	36	Clarithromycin	250	No macrolide	12

*Study group received azithromycin 500 mg/d for 3 days during the first week followed by 500 mg/wk for 11 weeks.
†Study group received clarithromycin 1,000 mg/d during the first 2 weeks, followed by 250 mg/d for 6 weeks.
CRS = chronic rhinosinusitis; CRSsNP = chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ESS = endoscopic sinus surgery; Mixed (sNP) = mixed population with predominant without polyps; Mixed (wNP) = mixed population with predominant with polyps; INCS = Intranasal corticosteroids.

Comparisons

- trials compared LDMs therapy versus placebo.[8,9,12,15]
- trials compared LDMs therapy plus standard treatment versus standard treatment.[16,18–20]

- 1 trial LDMs therapy to a standard treatment of intranasal steroid spray.[21]
- One trial was excluded from quantitative synthesis because the LDMs therapywas compared to herbalmedicine, whichwas neither a placebo nor a standard treatment.[17]

Charakteristika der Population:

Ten trials studied 608 participants, 50.3% were male, with the mean age of 43.9 years (nine studies[9,12,15–21]). All patients were adults with CRS: CRSsNP (three trials[8,17,21]), CRSwNP (three trials[18–20]), and mixed subtypes of CRS (a major population of CRSwNP [three trials[9,12,16]] and CRSsNP [one trial[15]]). Two trials measured the serum IgE level at enrollment.[8,12] Both studies had mixed populations of low and high serum IgE.

Qualität der Studien:

The included studies had substantial selection bias for random sequence generation (60% low risk) and allocation concealment (50% low risk). They had modest risks in detection bias (70% low risk), attrition bias (80% low risk), and reporting bias (80% low risk).

Studienergebnisse:

Comparison: LDMs Versus Placebo

- The meta-analysis revealed no difference between the LDMs and placebo in the improvement in 1) the SNOT (SMD = −0.23, 95% CI: −0.69 to 0.24),[8,9,12,15 2)] symptom score (SMD = −0.29, 95% CI: −1.46 to 0.89),[8,12] and endoscopy score (SMD = −0.35, 95% CI: −0.71 to 0.00).[8,12] There was no trial assessing the improvement in CT score. Heterogeneity was substantial for the SNOT (I2 = 68%), symptom score (I2 = 90%). There was no heterogeneity (I2 = 0%) for the endoscopy score.

Comparison: LDMs Plus Standard Treatment Versus Standard Treatment

- The cumulative meta-analysis revealed no difference between the LDMs plus standard treatment and standard treatment in the improvement in [1)] the SNOT (SMD = −0.52, 95% CI: −1.57 to 0.53),[16,18,20 2)] symptomscore (SMD = −0.63, 95% CI: −1.42 to 0.16),16,19,20 3) endoscopy score (SMD = −1.85, 95% CI: −5.59 to 1.88),[16,19,20 and 4)] CT score (SMD = 0.15, 95% CI: −0.25 to 0.54).16,18 Heterogeneity was substantial for the SNOT (I2 = 88%), symptom score (I2 = 85%), endoscopy score (I2 = 98%). There was no heterogeneity (I2 = 0%) for CT score.

Comparison: LDMs Versus Standard Treatment

- There was only one RCT in this comparison. [21] The results showed no difference between LDMs and intranasal steroid spray in the improvement of symptom score (MD = 0.04, 95% CI: −0.56 to 0.64) and endoscopy score (MD = −0.49, 95% CI: −0.10 to 0.12). The SNOT and CT score were not assessed.[21]

Subgroup CRSsNP vs CRSwNP

- When subgroup analysis by CRS subtype was performed, the effects favored LDMs over placebo in the improvement in the SNOT in patients with CRSsNP (SMD = −0.64, 95% CI: −1.01 to −0.27), but not in patients with CRSwNP (SMD = 0.18, 95% CI: −0.19 to 0.55). The subgroup difference was statistically significant (P = .009). Likewise, the effects favored the LDMs over placebo in the improvement in symptom score in patients with CRSsNP (MD =

−0.89, 95% CI: −1.41 to −0.37), but not in patients with CRSwNP (SMD = 0.31, 95% CI: −0.21 to 0.83). The subgroup difference was statistically significant (P = .001). There was no difference between the two subgroups (P = .64) in endoscopy score.

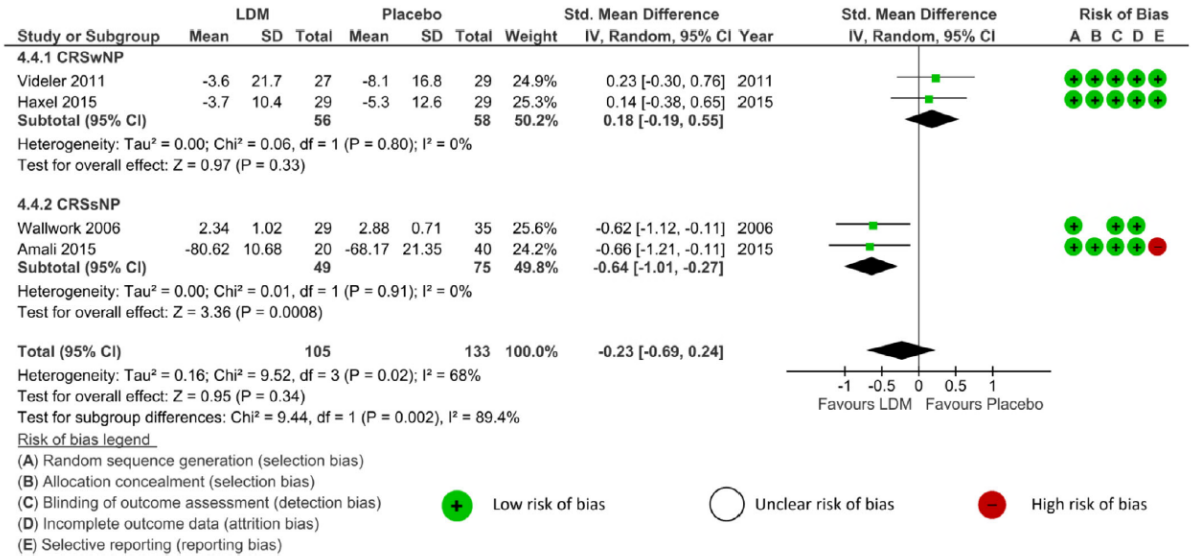


Fig. 2. Improvement in the SNOT at the end of treatment when low-dose macrolides therapy was compared with placebo and subgroup analysis by CRS subtype. CI = confidence interval; CRSsNP = chronic rhinosinusitis without polyps; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with polyps; df = degrees of freedom; IV = inverse variance; LDM = low-dose macrolides; Random = random effects; SD = standard deviation; SNOT = Sino-Nasal Outcome Test; Std. mean difference = standardized mean difference. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.laryngoscope.com.]

Advese Events

- There were nine studies that reported gastrointestinal and cardiac adverse effects. LDMs produced greater gastrointestinal adverse effects (5%) when compared to other treatments (1.05%) (risk ratio: 3.52; 95% CI: 1.29 to 9.60). There was no cardiac adverse effect reported in any patients.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although overall beneficial effects were not demonstrated, LDMs with appropriate treatment regimens may provide clinical benefits in disease-specific quality of life, symptoms, endoscopy, and radiology to a specific patientpopulation. The findings from meta-analyses and subgroup analyses suggested that the LDMs should be clinically effective in patients with CRSsNP. When LDMs are administered, a half-dose of macrolides for 24 weeks duration is suggested.

Kommentare zum Review

Lasso A et al., 2017 [10] und Shen S et al., 2018 [16] führten ebenfalls einen SR zum Thema LDMs durch und schlossen dabei RCTs ein, die auch bei Seresirikachorn enthalten waren, jedoch ohne nach dem Satus der Nasenpolypen zu unterscheiden.

Reychler G et al., 2019 [14].

"Clinical efficacy of intranasal drug delivery by nebulization in chronic rhinosinusitis: a systematic review."

Fragestellung

The aim of this systematic review was to summarize the efficacy of intranasal delivery of corticosteroids or antibiotics by nebulization on symptoms, histology, endoscopy scores, clinical outcomes and quality of life in CRS.

Methodik

Population:

- Erwachsene Patienten mit Sinusitis

Intervention:

- Intranasal delivery of corticosteroids or antibiotics by nebulization

Komparator:

- Another way of administration
- Placebo
- No treatment
- Intranasal delivery of another drug by nebulization

Endpunkte:

- Quality of life
- All clinical symptoms
- Endoscopic evaluation (Kupferberg grades, Lund Mackay score…)
- Rhinometry
- Nasal pick inspiratory flow
- Cytology of the nasal cavity

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Mai 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- quality Index developed by Downs and Black for assessing the quality of reporting (10 items), the external validity (3 items), the bias and confounding elements (13 items) and the statistical power (1 item) of all the studies. This quality index comprises 27 questions with a total maximum score of 28. A grade ranging from “poor” (<14 points) to “excellent” (24–28 points) was assigned to each study evaluated by this quality index.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (N=263 Patienten)

(13) Bonfils P, Escabasse V, Coste A, et al. Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2015;132(3):119-23.

(14) Brown K, Lane J, Silva MP, DeTineo M, Naclerio RM, Baroody FM. A pilot study of the effects of intranasal budesonide delivered by NasoNeb(R) on patients with perennial allergic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4(1):43-8.

(15) Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. Am J Otolaryngol 2017.

(16) Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. Otolaryngol Head Neck Surg 2001;125(3):265- 9.

(17) Reychler G, Colbrant C, Huart C, et al. Effect of three-drug delivery modalities on olfactory function in chronic sinusitis. Laryngoscope 2015;125(3):549-55.

(18) Shikani AH, Kourelis K, Alqudah MA, et al. Multimodality topical therapy for refractory chronic rhinosinusitis: our experience in thirteen patients with and twelve patients without nasal polyps. Clin Otolaryngol 2013;38(3):254-8.

(19) Videler WJ, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with Staphylococcus aureus? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. Rhinology 2008;46(2):92-8.

(20) Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2015;135(4):922-9.

Charakteristika der Population:

- Five studies included patients with previous endoscopic surgery (13;15;16;18;19). Naso-sinusal polyps were included in 4 studies (13;17;20;21) but only one study evaluated their sizes (20).
- Nebulization was used alone or compared with oral treatment, nasal spray, nasal irrigation or nasal gel. Nebulized antibiotics have been studied as much as nebulized corticosteroids. Only one study combined both drugs (18).
- Different devices were found in the studies. Six studies used specific nebulizer to target the sinus (14;15;17;20;22) but only 4 out of them performed the administration with a sonic nebulizers (15;17;20;22). Particle size was determined in 3 studies and the mass median aerodynamic diameter varied from 3.2 to 30 µm (19;23).
- The durations of the treatment were heterogeneous, ranging from 7 days to 17 weeks. Regarding the nebulization, the duration of the session was highly variable but often not recorded.

Qualität der Studien:

- The scores obtained by Downs and Black scale ranged from 14 to 23 and the median score was 19.5/28. All studies were classified as “Fair” or “Good” in the quality appraisal.

Studienergebnisse:

Effects on symptoms

- Nebulized corticosteroids showed a higher decrease of the total score of symptoms than saline solution nebulization even if the difference in change was not always significantly different (14;20). The improvement was similar between corticosteroids nebulized and delivered by nasal spray(15).
- Out of the three studies related to the nebulization of antibiotics (13;16;19), symptoms were not improved by the nebulization (13) (16;19).
- Both drugs werenebulized concomitantly in two studies from the same team. An improvement was observed at short and long term with the nebulization and it was mainly related to the presence of polyps (18). The effect disappeared 4 weeks after nasal spray delivery (18).

Effects on histology

- Corticosteroids reduced some inflammatory parameters but only when they are nebulized (20).

- The combination of both nebulized drugs in the same treatment sessions demonstrated an effect only in patients with polyps. This effect was not observed with the nasal spray(18).

Effects on endoscopic evaluation

- The size of polyps decreased with the delivery of corticosteroids by nebulization (15;20). After treatment with budesonide, an intergroup difference was observed in favor of nebulization compared to the administration by spray (15) or placebo (20).
- After tobramycin administration, the endoscopic results improved but they were not different between nebulization and nasal spray (16). In another study, the effect of nebulized aminoglycosides was not different from saline solution nebulization but the patients received oral antibiotics in both groups (19).
- The patients without polyps did not demonstrate a benefit of the treatment when corticosteroids and antibiotics were nebulized concomitantly (18).

Effects on nasal obstruction

- Only nebulized budesonide resulted in increased PNIF even if the change magnitude was not different compared to saline nebulization (14). However, in the same study, no difference in rhinometry improvement was observed between budesonide and saline nebulization (14).
- Saline nebulization was better than tobramycin nebulization on nasal obstruction (16).

Effects on quality of life

- The quality of life of these patients was reduced compared to the general population (19).
- Quality of life was improved by nebulized corticosteroids but it was not different than saline solution nebulization (14).
- No benefit was observed on quality of life after tobramycin nebulization compared to nasal spray delivery or nebulized saline solution (16;19).

Effects on bacteriology

- No study evaluated the effects of corticosteroids on bacteriology. One study evaluated the effect of tobramycin on cultures (13). Efficacy on the initial bacteria was verified with eradication of 47% of strains (13).

Side-effects

- Few side effects were noted in the retrieved studies (13;20). The side-effects were always recovered by an adapted treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review highlighted that based on the present literature nebulization is not better than nasal spray to the delivery of corticosteroids due to the positive results on symptoms, endoscopic appearance and histological outcomes. For antibiotics delivery, the nebulization is not of added value.

Kommentare zum Review

In den Review gingen sowohl Patienten mit CRSsNP als auch CRSwNP ein.

3.4 Leitlinien

Fokkens, W et al., 2020 [4].

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020

Zielsetzung/Fragestellung

The core objective of the EPOS2020 guideline is to provide revised, up-to-date and clear evidence-based recommendations and integrated care pathways in ARS and CRS. In summary, the EPOS 2020 guideline will apply to the adult and paediatric patient population with ARS (viral / common cold, post-viral, bacterial), and all forms of CRS.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The European Position Paper on Rhinosinusitis (EPOS 2020) will be the latest in the EPOS series of guidelines on rhinosinusitis The first European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS)was published in 2005, and was soon followed by EPOS 2007

We followed the AGREE II framework

- Repräsentatives Gremium; The guideline development group included all relevant stakeholders including medical specialists of all relevant specialities, microbiologists, primary care physicians, pharmacists and patients were involved.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (funded by the European Rhinologic Society Journal Rhinology and the Rhinology Foundation);
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. The EPOS group plans to come with yearly smaller updates on the most relevant changes.
- Delphi rounds to achieve expert consensus

Recherche/Suchzeitraum:

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE and OVID EMBASE on 18/02/2019

LoE/GoR

GRADE was used whenever possible

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- Eine Qualitätsbewetung der Evidenz ist nur auf aggregierter Ebene auf Basis der gesamten Evidenzlage und nicht für jede einzelne Studie dokumentiert.

Management of chronic rhinosinusitis in adults

An important difference compared to EPOS2012 is that we have decided to move away from differentiating between the management of CRSsNP and CRSwNP per se. The understanding of the last decade of endotyping of CRS and the consequences of endotypes for the

management of disease has led to the decision to describe management of CRS based on endotyping and phenotyping. We propose a new clinical classification based on the disease being localized (often unilateral) or diffuse (always bilateral). Both these groups can be further divided into type 2 or nontype 2 disease (Figure 1.2.1.). The major challenge is to find reliable biomarkers that define type 2 inflammation and predict reaction to medication. Unfortunately, recent large studies with monoclonal antibodies directed at type 2 endotypes have not found reliable biomarkers to predict response to treatment. For the moment the combination of phenotype (e.g. CRSwNP, N-ERD), response to treatment (systemic corticosteroids) and possibly also markers like eosinophils, periostin and IgE either in blood or tissue lead us to the best estimation of the endotype and reaction to treatment. This is a rapidly evolving field at the moment and we expect that frequent updates will be necessary.

1.6.2. Management of CRS: an integrated care pathway

For the management of CRS, a full systematic review of the literature has been performed. Many forms of localised CRS in general, either type 2 or non-type 2, are not responsive to medical treatment and need surgery. For that reason, we advise patients with unilateral disease to be referred to secondary care for further diagnosis. Many studies do not make a clear differentiation between CRSsNP and CRSwNP. Very few studies further define CRS phenotypes or endotypes in the disease. CRS research has revealed that patients with a pure or mixed type 2 endotype tend to be more resistant to current therapies, exhibiting a high recurrence rate when compared with pure type 1 or 3 endotypes. For diffuse, bilateral CRS, local corticosteroids and saline remain the mainstay of the treatment. Furthermore, the integrated care pathway (ICP) advises to check treatable traits, to avoid exacerbating factors and advises against the use of antibiotics. In secondary care, nasal endoscopy can confirm disease, point to secondary CRS (e.g. vasculitis) and further differentiate between localized and diffuse disease. In addition, emphasis is put on optimum techniques of medication delivery and compliance. If treatment with nasal steroid and saline is insufficient, an additional work-up with CT scan and endotyping is relevant. Depending on the endotype indication, treatment can be tailored to a more type 2 or nontype 2 profile. International guidelines differ regarding whether long-term antibiotics and oral steroids should be included as part of adequate medical therapy (AMT), reflecting conflicting evidence in the current literature, and concerns with regard to side-effects. There is a lot of debate on the appropriate moment for surgery for CRS. In a recent study for adult patients with uncomplicated CRS, it was agreed that ESS could be appropriately offered when the CT Lund-Mackay score was ≥1 and there had been a minimum trial of at least eight weeks' duration of a topical intranasal corticosteroid plus a short-course of systemic corticosteroid (CRSwNP) or either a short-course of a broad spectrum / culture-directed systemic antibiotic or the use of a prolonged course of systemic low-dose anti-inflammatory antibiotic (CRSsNP) with a post-treatment total SNOT-22 score ≥20. These criteria were considered the minimal threshold, and clearly not all patients who meet the criteria should have surgery, but their application should reduce unnecessary surgery and practice variation. A subsequent study applied these criteria retrospectively to patients recruited to a multicentre cohort study and found that patients where surgery was deemed 'inappropriate' reported significantly less improvement in their quality of life postoperatively. It is important to emphasize that CRS is a chronic disease and ESS a step in the management that is primarily aimed at creating better conditions for local treatment. After surgery continuous appropriate medical treatment is mandatory. If surgery in combination with appropriate medical treatment fails, additional therapy can be considered. Options are the use of aspirin treatment after aspirin

desensitisation (ATAD), longer (tapering) treatment with OCS, long term antibiotics and/or biologicals when indicated.

1.6.3. New treatment options with biologicals (monoclonal antibodies)

The acceptance of dupilumab (anti IL-4Rα) for the treatment of CRSwNP by the US Food and Drug Administration(FDA) and European Medicines Agency (EMA) in 2019 has significantly changed the treatment options in type 2 type CRS and it is expected that other monoclonal antibodies will follow. Until 2019 monoclonal antibodies could only be prescribed in patients with concomitant (severe) asthma. Within the EUFOREA setting, the positioning of biologics in the ICP of CRS with criteria for use and stopping of biologics have been published. The EPOS2020 steering group made some modifications and tightening of these criteria. They concluded that biologicals are indicated in a patient with bilateral polyps, who had had sinus surgery or was not fit for surgery and who had three of the following characteristics: evidence of type 2 disease (tissue eosinopils ≥10/HPF or blood eosinophils ≥250 OR total IgE ≥100), need for at least two courses of systemic corticosteroids or continuous use of systemic corticosteroids (≥2 courses per year OR long term (>3 months) low dose steroids OR contraindication to systemic steroids), significantly impaired quality of life (SNOT-22 ≥40), anosmic on smell test and/or a diagnosis of comorbid asthma needing regular inhaled corticosteroids. The response criteria for biologicals have been taken from the EUFOREA paper, although the EPOS2020 group also discussed whether there was an indication to repeat surgery in patients on biologicals to give them a better starting point. It was decided that we had insufficient data to advise on surgery whilst on biologicals before deciding that they are not effective and that this is a research need.

1.6.4. Conclusion

EPOS2020 provides a full evidence based systematic review of the management of CRS that has been incorporated into an integrated care pathway (Figures 1.6.1. and 1.6.2.). A significant shift in the management of CRS has occurred since EPOS2012. The options of biologicals in the treatment of type 2 CRS will be a paradigm shift in the management of the disease. The exact positioning of this presently very expensive treatment needs to be determined. EPOS2020 further emphasizes the criteria for (revision) surgery in the disease.

Figure 1.6.2. EPOS2020 management scheme on diffuse CRS.

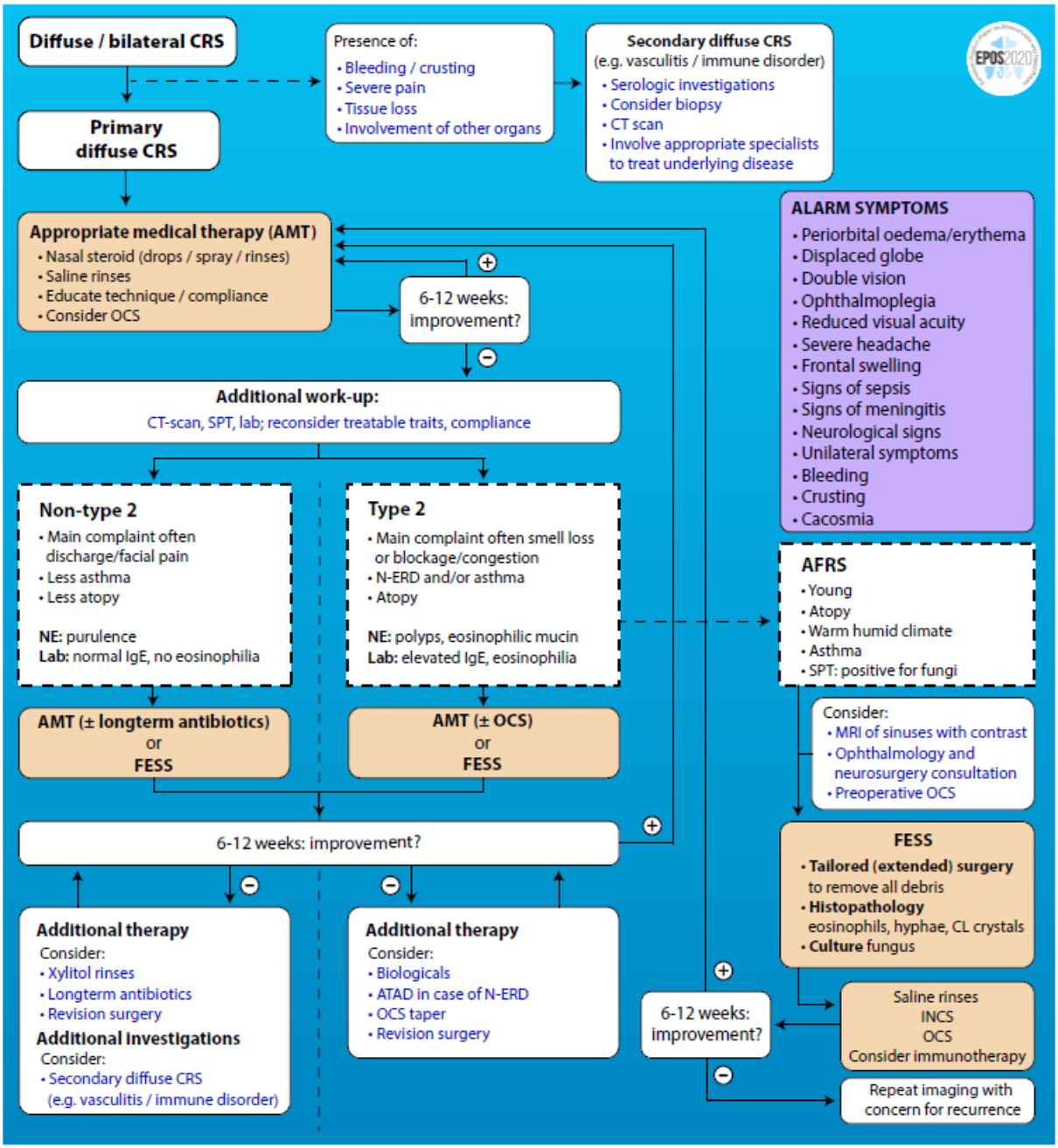
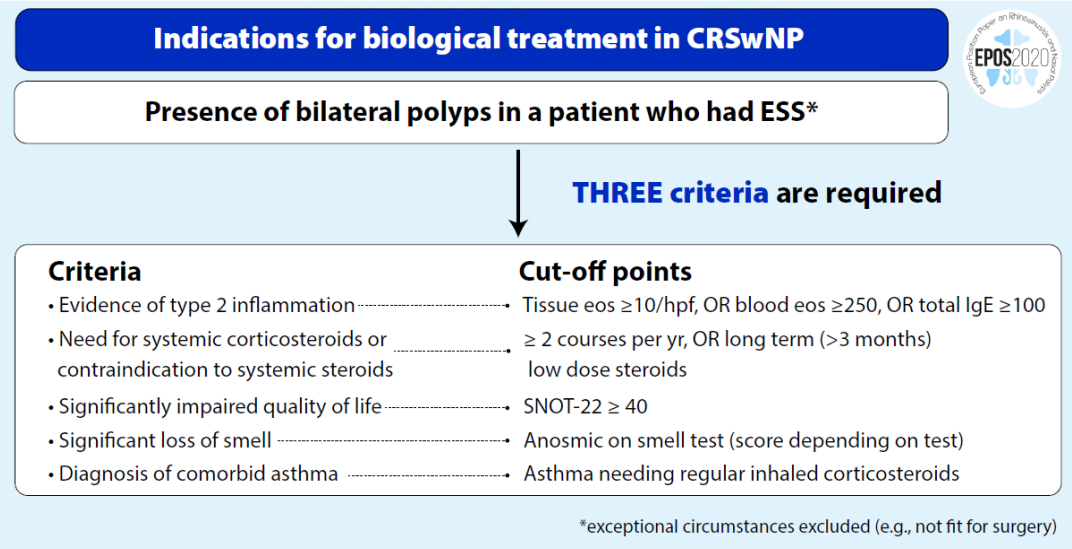


Figure 1.6.3. Indications for biological treatment in CRS.



CRS, chronic rhinosinusitis; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ESS, endoscopic sinus surgery; hpf: high power field (x400); SNOT-22, sino-nasal outcome test-22.

Table 1.6.1. Treatment evidence and recommendations for adults with chronic rhinosinusitis.

Therapy	Level of evidence	GRADE recommendation
Short term antibiotics for CRS	1b (-)	There are only two small placebo-controlled studies, one in CRS and one in acute exacerbation of CRS. Both show no effect on symptomatology apart from significantly reduced postnasal drip symptom scores at week 2 in the CRS study. Seven studies evaluated two different antibiotics regimes, of which only one was placebo-controlled. One out of seven studies in patients with CRS showed a significant effect on SNOT at 2 and 4 weeks and also one study a significant improvment in symptoms of infection at day 3 to 5 in one antibiotic versus another in a mixed group of patients with CRS and with acute exacerbation. The other 5 studies showed no difference in symptomatology. Only two of these seven studies, both of which were negative, evaluated the effect after one month. The EPOS2020 steering group, is uncertain, due to the very low quality of the evidence, whether or not the use of a short course of antibiotics has an impact on patient outcomes in adults with CRS compared with placebo. Also, due to the very low quality of the evidence, it is uncertain whether or not the use of a short course of antibiotics has an impact on patient outcomes in adults with acute exacerbations of CRS compared with placebo. Gastrointestinal-related adverse events (diarrhoea and anorexia) are frequently reported.
Short term antibiotics for acute exacerbation of CRS	1b (-)	The EPOS2020 steering group, is uncertain, due to the very low quality of the evidence, whether or not the use of a short course of antibiotics has an impact on patient outcomes in adults with acute exacerbations of CRS compared with placebo. Gastrointestinal-related adverse events (diarrhoea and anorexia) are frequently reported.
Longterm antibiotics for CRS	1a (-)	The EPOS2020 steering group, due to the low quality of the evidence, is uncertain whether or not the use of long-term antibiotics has an impact on patient outcomes in adults with CRS, particularly in the light of potentially increased risks of cardiovascular events for some macrolides. Further studies with larger population sizes are needed and are underway .
Topical antibiotics	1b (-)	Topical antibacterial therapy does not seem to be more effective than placebo in improving symptoms in patients with CRS. However, it may give a clinically non-relevant improvement in symptoms, SNOT-22 and LK endoscopic score compared to oral antibiotics. The EPOS2020 steering group, due to the very low quality of the evidence, is uncertain whether or not the use of topical antibiotic therapy has an impact on patient outcomes in adults with CRS compared with placebo.
Nasal corticosteroids	1a	There is high-quality evidence that long term use of nasal corticosteroids is effective and safe for treating patients with CRS. They have impact on nasal symptoms and quality of life improvement, although the effect on SNOT-22 is smaller than the minimal clinically important difference. The effect size on symptomatology is larger in CRSwNP (SMD -0.93, 95% CI -1.43 to -0.44) than in CRSsNP (SMD -0.30, 95% CI -0.46). The meta-analysis did not show differences between different kinds of nasal corticosteroids. Although in meta-analysis higher dosages and some different delivery methods seem to have a larger effect size on symptomatology, direct comparisons are mostly missing. For CRSwNP, nasal corticosteroids reduce nasal polyp size. When administered after endoscopic sinus surgery, nasal corticosteroids prevent polyp recurrence. Nasal corticosteroids are well tolerated. Most adverse events reported are mild to moderate in severity. Nasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity. The EPOS2020 steering group advises to use nasal corticosteroids in patients with CRS. Based on the low to very low quality of the evidence for higher dosages or different delivery methods and the paucity of direct comparisons the steering committee cannot advise in favour of higher dosages or certain delivery methods.
Corticosteroid-eluting implants	1a	The placement of corticosteroid-eluting sinus implants in the ethmoid of patients with recurrent polyposis after sinus surgery has a significant but small (0.3 on a 0-3 scale) impact on nasal obstruction but significantly reduces the need for surgery and reduces nasal polyp score. Based on the moderate to high quality of the evidence the steering group considered the use of corticosteroid-eluting sinus implants in the ethmoid an option.
Systemic corticosteroids	1a ,	A short course of systemic corticosteroid, with or without local corticosteroid treatment results in a significant reduction in total symptom score and nasal polyp score. Although the effect on the nasal polyp score remains significant up to three months after the start of treatment by that time there is no longer an effect on the symptom score. The EPOS2020 steering group felt that 1-2 courses of systemic corticosteroids per year can be a useful addition to nasal corticosteroid treatment in patients with partially or uncontrolled disease. A short course of systemic corticosteroid postoperatively does not seem to have an effect on quality of life. Systemic corticosteroids can have significant side effects.
Antihistamines	Ib	There is one study reporting on the effect of antihistamines in partly allergic patients with CRSwNP. Although there was no difference in total symptom score, the days with a symptom score ≤1 was higher in the treated group. The quality of the evidence comparing antihistamines with placebo was very low. There is insufficient evidence to decide on the effect of the regular use of antihistamines in the treatment of patients with CRS.
Anti-leukotrienes	1b (-)	Based on the very low quality of the available evidence, the EPOS2020 steering group is unsure about the potential use of montelukast in CRS and does not recommend its use unless in situations where patients do not tolerate nasal corticosteroids. Also, the quality of the evidence comparing montelukast with nasal corticosteroid is low. Based on the evidence, the steering group does not advise adding montelukast to nasal corticosteroid but studies evaluating the effect of montelukast in patients that failed nasal corticosteroids are missing.
Decongestant	Ib	There is one small study in CRSwNP patients showing a significantly better effect of oxymetazoline combined with MFNS than MFNS alone without inducing rebound swelling. There was no effect of xylometazoline compared to saline in the early postoperative period. This review found a low level of certainty that adding a nasal decongestant to intranasal corticosteroids improves symptomatology in CRS. Although the risk of rebound swelling was not shown in this study, the EPOS2020 steering group suggests in general not to use nasal decongestants in CRS. In situations where the nose is very blocked, the temporary addition of a nasal decongestant to nasal corticosteroid treatment can be considered.

Table 1.6.1. Cont.

Therapy	Level of evidence	GRADE recommendation
Nasal irrigation with saline	Ia	There are a large number of trials evaluating the efficacy of nasal irrigation. However, the quality of the studies is not always very good which makes it difficult to give a strong recommendation. However, the data show: Nasal irrigation with isotonic saline or Ringer's lactate has efficacy in CRS patients. There is insufficient data to show that a large volume is more effective than a nasal spray. The addition of xylitol, sodium hyaluronate, and xyloglucan to nasal saline irrigation may have a positive effect. The addition of baby shampoo, honey, or dexpanthenol as well as higher temperature and higher salt concentration do not confer additional benefit. The steering group advises the use of nasal saline irrigation with isotonic saline or Ringer's lactate with or without the addition of xylitol, sodium hyaluronate, and/or xyloglucan and advises against the use of baby shampoo and hypertonic saline solutions due to side effects.
Aspirin treatment after desensitization (ATAD) with oral aspirin in N-ERD	Ia	Oral ATAD has been shown to be significantly more effective and clinically relevant than placebo in improving QOL (measured with SNOT) and total nasal symptom score in patients with N-ERD. However, the change in SNOT from treating with oral ATAD compared to placebo did not reach the clinically important mean difference. ATAD reduced symptoms after six months compared to placebo. However, ATAD is associated with significant adverse effects, and the risks of not taking the medication strictly on a daily basis puts a burden on patient and caregiver. Based on these data, the EPOS2020 steering group suggests that ATAD can be a treatment for N-ERD patients with CRSwNP whenever there is confidence in the patient's compliance.
Aspirin treatment after desensitization (ATAD) with nasal lysine aspirin in N-ERD	1b (-)	ATAD with lysine aspirin and platelet inhibitors (like Pradugrel) have not been shown to be an effective treatment in CRSwNP patients with N-ERD and are not advised.
Low salicylate diet	Ib	Diets, like low salicylate diet have been shown to improve endoscopic scores and may improve symptoms compared to a normal diet in patients with N-ERD. However, the quality of the evidence at this moment is not enough to draw further conclusions.
Local and systemic antifungal treatments	1a (-)	Local and systemic antifungal treatments do not have a positive effect of QOL, symptoms and signs of disease in patients with CRS. The EPOS2020 steering group advises against the use of anti-mycotics in CRS.
Anti-IgE	Ib	Anti-IgE therapy has been proposed as a promising biologic therapy for CRS. Two RCTs that evaluated anti-IgE monoclonal antibody did not show impact on disease specific QOL but one study did show an effect on the physical domain of SF-36 and AQLQ. One study demonstrated lower symptom scores (change from baseline in anti IgE group) for nasal congestion, anterior rhinorrhoea, loss of sense of smell, wheeze and dyspnoea, a significant reduction of NPS on endoscopic examination, and Lund-MacKay scores on radiologic imaging. Due to the small study population in the existing studies, further studies with larger population sizes are needed and are underway. The available data are insufficient to advise on the use of anti-IgE in CRSwNP at this moment.
Anti-Il-5	Ib	There is only one large sufficiently powered study with Mepolizumab that showed a significant reduction in patients' need for surgery and an improvement in symptoms. Unlike in CRS, there is a significant experience with anti-Il5 in other type 2 driven diseases like asthma that do show a favourable safety profile so far. The EPOS2020 steering group advises use of mepolizumab in patients with CRSwNP fulfilling the criteria for treatment with monoclonal antibodies (when approved).
Anti IL-4/IL-13 (IL-4 receptor α)	Ia	At the moment the only anti-Il-4 treatment studied in CRS is dupilumab. Dupilumab is the only monoclonal antibody that is approved for the treatment of CRSwNP so far. When evaluating all trials with dupilumab, the drug seems to induce conjunctivitis in trials in patients with atopic dermatitis but not in trials with asthma and CRSwNP. No other adverse events have been reported in the literature until now. The EPOS steering group advises to use dupilumab in patients with CRSwNP fulfilling the criteria for treatment with monoclonal antibodies.
Probiotics	1b (-)	Although probiotic therapies show theoretical promise, the two studies performed so far did not show any differences compared to placebo. For this reason, the EPOS2020 steering group advises against the use of probiotics for the treatment of patients with CRS.
Muco-active agents	1b	Data on the effect of muco-active agents in CRS are very limited. The only DBPCT evaluating the addition of S-carboxymethylcysteine to clarithromycin showed a significantly higher percentage of patients with effective response and improved characteristics of nasal discharge at 12 weeks. The EPOS2020 steering group considered the quality of the data insufficient to advise on the use of muco-active agents in the treatment of patients with CRS.
Herbal treatment	1b	Of five RCTs evaluating herbal treatment, a large DBPCT, using tablets, showed overall no effect, although a post-hoc sensitivity analysis, showed a significant benefit in major symptom score at 12 weeks of treatment over placebo in patients with a diagnosis of CRS for >1 year and a baseline MSS >9 (out of max 15). Of the four studies evaluating different local herbal treatment, three showed a favourable effect. However, not all studies were blinded and the quality of the studies was variable. The treatment does not show significantly more adverse events than placebo. The quality of the evidence for the local treatment is low. Based on the available data, the EPOS2020 group cannot advise on the use of herbal medicine in CRS.
Acupuncture and traditional Chinese medicine	1b (-)	There is no evidence that traditional Chinese medicine or acupuncture is more effective than placebo in the treatment of CRS. The safety of Chinese medicine is unclear because most of the papers are not (easily) accessible. Minor and serious adverse events can occur during the use of acupuncture and related modalities, contrary to the common impression that acupuncture is harmless. For this reason, the EPOS2020 steering group advises against the use of traditional Chinese medicine or acupuncture.

Table 1.6.1. Cont.

Therapy	Level of evidence	GRADE recommendation
Oral verapamil	1b	A very small pilot study showed significant improvement in QOL (SNOT-22), polyp score (VAS), and CT scan (LM-score) of oral verapamil over placebo. (Potential) side effects limited the dosage. The quality of the evidence for oral verapamil is very low. Based on the potential side effects the EPOS2020 steering group advises against the use of oral verapamil.
Nasal furosemide	1b	A recent DBPCT study showed significantly reduced QOL (SNOT-22) scores and polyp score (VAS), and significantly more patients with an NPS of 0 in the furosemide nasal spray treated group versus placebo. There was no indication of a difference in adverse events between topical furosemide and placebo. However, the quality of the evidence is very low. The EPOS2020 steering group cannot advise on the use of nasal furosemide.
Capsaicin	1b	Capsaicin showed a significant decrease in nasal obstruction and nasal polyp score in two small studies, however data on other symptoms like rhinorrhea and smell are either non-significant or unreported. The quality of the evidence is low and the EPOS steering group concludes that capsaicin may be an option in treatment of CRS in patients with CRSwNP but that larger studies are needed.
Proton-pump inhibitors	1b (-)	Proton-pump inhibitors have been shown in one study to be not effective. Moreover, long term use of proton pump inhibitors has been associated with increased risk of cardiovascular disease. The EPOS2020 steering group therefore does advise against the use of proton pump inhibitors in the treatment of CRS.
Bacterial lysate	1b	There is one DBPCT from 1989 comparing the bacterial lysate Broncho-Vaxom to placebo in a large group of CRS patients resulting in a significant decrease in purulent nasal discharge and headache over the full six month period compared to placebo and reduced opacification of the sinus X-ray. Based on this limited evidence, the EPOS2020 steering group cannot advise on the use of Broncho-Vaxom in the treatment of CRS.
Phototherapy	1b (-)	We identified two trials with opposing findings. The quality of the evidence for the use of phototherapy in patients with CRS is very low. Based on the evidence, the EPOS2020 steering group cannot make a recommendation on the use of phototherapy in patients with CRS.
Filgastrim (r-met-HuG-CSF)	1b (-)	There is one study evaluating Filgastrim compared to placebo in CRS. There was no significant difference in effect on QOL between the two groups. Based on the evidence, the EPOS2020 steering group cannot make a recommendation on the use of Filgastrim in patients with CRS.
Collodial silver nasal spray	1b (-)	One very small study did not find differences between nasal colloidal silver spray and placebo. Based on the evidence, the EPOS2020 steering group cannot make a recommendation on the use of collodial silver nasal spray in patients with CRS.

ATAD, Aspirin treatment after desensitisation ; CI, confidence interval; CRS, chronic rhinosinusitis; CRSsNP, chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, double blind placebo controlled trial; LK, Lund Kennedy; MFNS, mometasone fuorate nasal spray; MSS, major symptom score; N-ERD, NSAID-exacerbated respiratory disease; NPS, nasal polyp score; QOL, quality of life; RCT, randomised controlled trial; SNOT-22, sino-nasal outcome test-22; SMD, standard mean difference.

Referenzen aus Leitlinien
Siehe Leitlinie

Orlandi R et al., 2016 [12].

International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary

Siehe auch: Orlandi R et al., 2016 [13].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

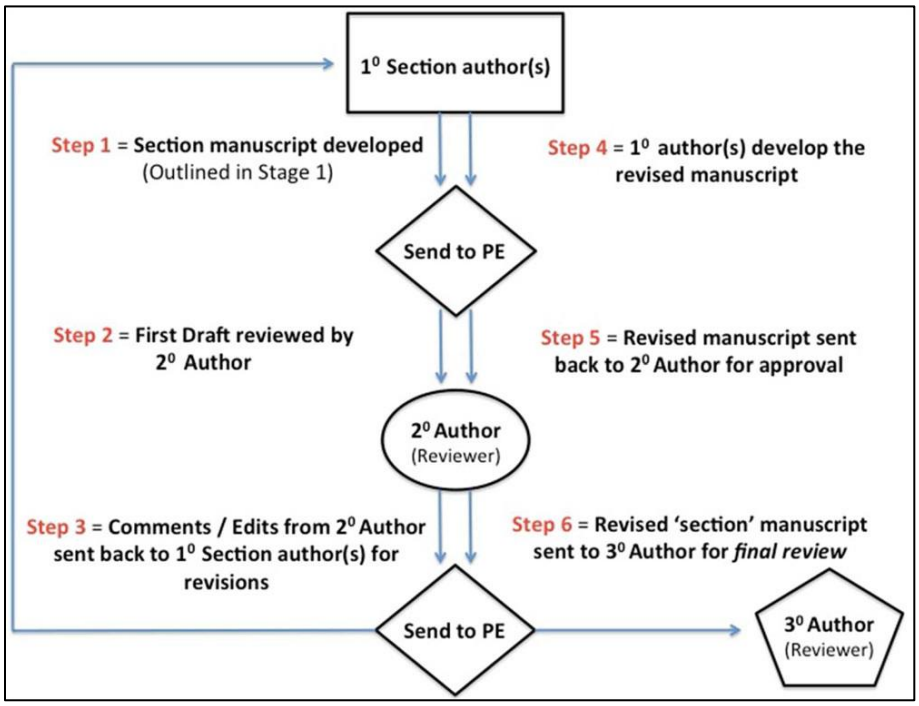
In an effort to both consolidate and critically appraise this information, rhinologic experts from around the world have produced the International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis (ICAR:RS)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.



Recherche/Suchzeitraum:

- To provide the content for each topic, a systematic review of the literature for each topic using Ovid MEDLINE(1947 to July 2014), EMBASE (1974 to July 2014), and Cochrane Review databases was performed using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) standardized guidelines

LoE/ GoR

Grade	Research quality
A	Well-designed RCTs
B	RCTs with minor limitations; overwhelming consistent evidence from observational studies
C	Observational studies (case control and cohort design)
D	Expert opinion; case reports; reasoning from first principles

TABLE II-2. AAP-defined strategy for recommendation development[6]

Evidence quality	Preponderance of benefit over harm	Balance of benefit and harm	Preponderance of harm over benefit
A. Well-designed RCTs	Strong recommendation	Option	Strong recommendation against
B. RCTs with minor limitations; overwhelmingly consistent evidence from observational studies	Recommendation	Option	Strong recommendation against
C. Observational studies (case control and cohort design)	Recommendation	Option	Recommendation against
D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Option	No recommendation	Recommendation against

AAP = American Academy of Pediatrics.

Evidence-Based Rhinosinusitis Management Recommendations – Chronic Rhinosinusitis

TABLE III-4. Summary of recommendations for CRSsNP management

Intervention	LOE	Benefit	Harm	Cost	Benefit-harm assessment	Policy level
Saline irrigation	A	Improved symptomatic, radiologic, and endoscopic outcomes	Local irritation, nasal burning, headaches, and ear discomfort	Minimal	Preponderance of benefit over harm	Recommended
Topical corticosteroids (standard delivery)	A	Improved symptoms and endoscopic appearance	Epistaxis, headache	Low to moderate	Benefits outweigh harm	Recommended
Topical corticosteroids (nonstandard delivery)	B-C	Improvement in symptoms and endoscopic appearance	Epistaxis, nasal irritation, possible systemic absorption	Moderate to high, depending on method	Varies by method	Irrigation, mucosal atomization, and maxillary sinus tube are options. YAMIK catheter is recommended against
Oral corticosteroids	N/A					Insufficient evidence for a recommendation
Antibiotics: oral nonmacrolide	N/A					Insufficient evidence for a recommendation
Antibiotics: oral macrolide	B	Reduction in endoscopy scores and some symptoms	Significant potential for medication interactions. Rare adverse events	Low	Benefits appear to outweigh harm	Option
Antibiotics: intravenous	C	Possible symptom improvement	Thrombophlebitis, neutropenia, sepsis, deep vein thrombosis, elevated liver enzymes, drug adverse events, rash, bleeding	High	Risks outweigh benefits	Recommendation against
Antibiotics: topical	B	None demonstrated in randomized trials	Local irritation, possible systemic absorption	Moderate to high	Harm outweighs benefits	Recommended against
Antifungals: topical	A	None demonstrated in randomized trials	Local irritation (rare)	Moderate	Harm outweighs benefits	Recommended against
Surfactants, Manuka honey, xylitol	N/A					Insufficient evidence for a recommendation
Colloidal silver	N/A		Significant safety concerns			Recommended against

CRSsNP = chronic rhinosinusitis without nasal polyps; LOE = level of evidence; N/A = not applicable.

Saline Irrigation: *Given the preponderance of benefit in combination with an aggregate grade A of evidence, this therapy is strongly recommended. It is important to recognize that it is often implemented as an adjunct to other topical therapy strategies. Isotonic and hypertonic saline*

irrigations appear to provide similar subjective outcomes and high-volume saline irrigation appears to be superior to low-volume nasal saline spray techniques.

- Aggregate Grade of Evidence: A (Level 1a: 1 study; Level 1b: 6 studies; Level 2a: 1 study; Level 2b: 4 studies).
- Benefit: Improved QoL, symptoms, and endoscopic,and radiologic outcomes.Well tolerated. No risk of systemic adverse effects. Low cost.
- Harm: Local irritation, nasal burning, headaches, and ear pain/congestion. Low risk of infection from contamination.
- Benefits-Harm Assessment: Preponderance of benefit over harm.
- Value Judgments: Important to use nasal saline irrigation as an adjunct to other topical therapy strategies. Higher-volume (>200 mL) irrigations appear to be superior to low-volume nasal sprays, but further trials are required.
- Policy Level: Recommend.
- Intervention: High-volume (>200 mL) nasal saline irrigations are recommended as an adjunct to other medical therapies for CRS.

Topical Corticosteroids–Standard Delivery (Sprays): *INCS has excellent support in the literature for its use in CRS, with evidence of benefit and low risk of harm. For CRSwNP, the evidence is strong as well:*

- Aggregate Grade of Evidence: A (Level 1b: 36 studies; Level 2b: 4 studies).
- Benefit: Improved symptoms, endoscopic appearances, polyp size, and QoL, objective tests of olfaction, and airway and polyp recurrence.
- Harm: Epistaxis, nasal irritation, headache.
- Benefits-Harm Assessment: Benefit outweighs harm.
- Value Judgments: None.
- Policy Level: Recommended.
- Intervention: Topical nasal corticosteroids (sprays or drops) are recommended for CRSwNP before or after sinus surgery.

Topical Corticosteroids–Nonstandard Delivery: *Topical corticosteroids may be delivered via irrigation, atomization devices, through tubes in the maxillary sinus (MAST tubes), or through catheters (eg, YAMIK).*

For CRSwNP, the evidence is stronger but the risk of systemic absorption cannot be entirely excluded based on current knowledge:

- Aggregate Grade of Evidence: B (Level 1b:1 study; Level 4: 5studies).
- Benefit: Overall not possible to statistically confirm therapeutic improvement on present evidence.
- Harm: No evidence of adrenal suppression but cannot be excluded with non-standardized delivery and dosage regimes.
- Benefits-Harm Assessment: Off label use, likely negligible side effects compared with oral corticosteroids.
- Value Judgments: Only one level 1B study so insufficient data at present.
- Policy Level: Option.

- Intervention: Nonstandard delivery of topical corticosteroids is an option in CRSwNP, mainly after sinus surgery.

Oral Corticosteroids: *The data on oral corticosteroids differs considerably depending on whether polyps are present. No published studies exist to determine the benefit of oral corticosteroids alone in CRSsNP, other than one study addressing olfaction. Given the potential risks of systemic corticosteroids, clearer evidence addressing the use of corticosteroids in CRSsNP patients is crucial to balance these risks. There are no current studies evaluating the benefit of oral corticosteroids in the perioperative period, representing a large gap in evidence and a potential area for future study. Due to the lack of clear evidence on the benefits of oral corticosteroids in CRSsNP, no recommendation can be made.*

For CRSwNP, *the data support the infrequent use of oral corticosteroids. The long-term efficacy of an oral corticosteroid taper, followed by maintenance with INCS is likely 8 to 12 weeks. Practitionersmust be aware of the relative benefits vs. risks when developing treatment plans with their patients.*

- Aggregate Grade of Evidence: A (Level 1b: 5 studies; Level 3: 2 studies; Level 4: 11 studies).
- Benefit: Significant short-term improvements in subjective and objective measures in CRSwNP patients. Duration of improvement may last 8 to 12 weeks in conjunction with INCS use.
- Harm: More GI symptoms in corticosteroid group, no severe reactions reported. Transient adrenal suppression, insomnia, and increased bone turnover. All established corticosteroid risks exist, particularly with prolonged treatment.
- Benefits-Harm Assessment: Preponderance of benefit to harm in small, short-term follow-up and with use less than once every 2 years.
- Value Judgments: Significant improvements in subjective and objective measures based on high quality data, low risk and low cost. Risks of oral corticosteroids outweigh benefits relative to surgery with use more than once every 2 years.
- Policy Level: Recommendation.
- Intervention: Oral corticosteroids are recommended in the short-term management of CRSwNP. Longer-term or frequent use of corticosteroids for CRSwNP is not supported by the literature and carries an increased risk of harm to the patient.

Oral Nonmacrolide Antibiotics for ≤ 3 Weeks: *The lack of rigorous clinical studies and the combination of AECRS and CRS in most studies precludes the ability to make recommendations regarding the use of nonmacrolide antibiotics for less than 3 weeks in CRSsNP.*

For CRSwNP, despite the widespread use of antibiotics, there is again a paucity of evidence for their efficacy. Antibiotics have a number of potential harms so that their use in CRSwNP in a nonacute exacerbation should be discouraged.

- Aggregate Grade of Evidence: B (1 Level 1b study; 1 Level 4 study).
- Benefit: Reduction in polyp size with doxycycline; but no change in patient-reported outcomes; lack of placebo in erdosteine trial makes it impossible to determine a benefit for this therapy.
- Harm: GI upset and potential for resistance and for anaphlyaxis.

- Benefits-Harm Assessment: Harm outweighs demonstrated benefits.
- Value Judgments: Unclear/limited benefits with significant harm and potentially significant cost.
- Policy Level: Recommendation against.
- Intervention: Nonmacrolide antibiotics (<3 week course) should not be prescribed for CRSwNP in nonacute clinical situations.

Oral Nonmacrolide Antibiotics for ≥ 3 Weeks: *With only 1 study in the literature and only 38% of the patient population showing improvement in the extended treatment duration, recommendation of nonmacrolide oral antibiotics for longer than 3 weeks in treatment of CRSsNP is limited by lack of appropriate evidence.*

For CRSwNP, no studies examining the use of nonmacrolide antibiotics for longer than 3 weeks have been published. Therefore, no evidence-based recommendations can be made regarding this practice.

Oral Macrolide Antibiotics: *For CRSwNP, the picture is similar. Limited data from 1 RCT as well as lower-level evidence demonstrate some benefit, particularly following ESS. Existing studies have utilized different drugs, dosages, and durations of therapy.*

- Aggregate Grade of Evidence: B (Level 1b: 2 studies; Level 2b: 5 studies; Level 3b: 1 study; Level 4: 1 study).
- Benefit: Macrolides appear to reduce polyp burden in post-ESS patients and improve CRS symptoms.
- Harm: Significant potential for medication interactions. Rare mild adverse events, particularly potential for severe cardiovascular complications.
- Cost: Low.
- Benefits-Harm Assessment: Benefits appear to outweigh harm, though data are limited.
- Value Judgments: Limited data to determine benefitharm balance. Optimal drug, dosage, and duration of therapy are not known.
- Policy Level: Option.
- Intervention: In CRSwNP, macrolides may be beneficial in setting following ESS to decrease recurrence of polyps.

Intravenous Antibiotics: The high preponderance of adverse events noted in the literature in the treatment of CRS with IV antibiotics makes it difficult to recommend. Associated costs of line placement and the treatment of the potential adverse events preclude it from being a cost effective option in the uncomplicated CRS patient. However, for the subset of patients with CRS complications or extrasinus manifestations of CRS, the benefits of treatment may outweigh the cost and risk of possible adverse events.

- Aggregate Grade of Evidence: C (Level 4: 3 studies).
- Benefit: Possible improvement in patient-reported symptoms in cohort and case-controlled studies.
- Harm: Thrombophlebitis, neutropenia, sepsis, deep vein thrombosis, elevated liver enzymes, drug adverse events, rash, bleeding.
- Benefits-Harm Assessment: Risk of harm over the possible benefits noted.

- Value Judgments: Risk of adverse events and cost of treatment greatly outweighs possible benefit for routine use in CRS.
- Policy Level: Recommendation against.
- Intervention: Intravenous antibiotics should not be used for routine cases of CRS. For patients with complications or extrasinus manifestations of CRS, the benefits of treatment may outweigh the cost and risk of possible adverse events.

Topical Antibiotics: Existing evidence of topical antibiotics in CRS fails to consistently demonstrate benefits. Their routine use cannot be recommended. Some case series have reported effectiveness, particularly in recalcitrant cases of CRS, suggesting there may be a role in unusual cases.

- Aggregate Grade of Evidence: B (Level 1b: 4 studies; Level 2a: 6 studies; Level 4: 4 studies).
- Benefit: RCTs failed to show any benefit from the use of topical antibiotic irrigations.
- Harm: Nasal congestion, irritation, epistaxis. Theoretical possibility of systemic absorption with topical aminoglycosides. Possibility of developing bacterial resistance.
- Benefits-Harm Assessment: Relative harm over benefit.
- Value Judgments: Topical therapy may be a preferable alternative to IV therapy for infections caused by organisms resistant to oral antibiotics.
- Pollicy Level: Recommendation against.
- Intervention: Topical antibiotics are not recommended for CRS.

Evidence-Based Rhinosinusitis Management Recommendations – Surgery for Chronic Rhinosinusitis

Definition of Appropriate Medical Therapy Prior to ESS: The evidence for what should constitute appropriate medical therapy prior to surgical intervention is very much lacking. Recommendations are given based on available evidence, but the grade of evidence is D, leading to weak strength of recommendation.

- Aggregate Grade of Evidence: D.
- Benefit: Symptomatic improvement and avoidance of risks of surgical intervention.
- Harm: Risks of corticosteroids, gastrointestinal side effects of antimicrobials, risk of cardiovascular toxicity with macrolide antibiotics, potential for increasing antibiotic resistance.
- Benefits-Harm Assessment: Differ for particular therapy and clinical scenario.
- Value Judgments: Perceived lower risk of antibiotic treatment vs. risks of surgery, although recent evidence has shown a low breakeven threshold for surgery vs. oral corticosteroids. Additional evidence is needed in assessing antibiotic vs surgery benefitharm balance. Clearly, patient preference plays a large role in the decision to continue medical therapy or to proceed with surgery.
- Policy level: Recommendation.
- Intervention:

- **For CRSwNP:** Appropriate medical therapy prior to surgical intervention should include a trial of INCS, saline irrigations, and a single short course of oral corticosteroids. Antibiotics are an option.
- **Length of Appropriate Medical Therapy Prior to ESS:** There are no direct studies on this topic and recommendations are inferred from studies on individual therapies. There are multiple RCTs evaluating the benefits of INCS in CRS. Studies where treatment duration is less than or equal to 3 weeks show no benefit over placebo, whereas studies of 4weeks or more consistently favor INCS.

- Aggregate Grade of Evidence: D.
- Benefit: Symptomatic improvement and avoidance of risks of surgical intervention.
- Harm: Risks of corticosteroids, gastrointestinal side effects of antimicrobials, risk of cardiovascular toxicity with macrolide antibiotics, potential of increasing antibiotic resistance.
- Value Judgements: Low risk of treatment and delay of surgery vs risks of surgery considered in recommending a 3-week to 4-week trial.
- Policy Level: Recommendation
- Intervention: A trial of 3 to 4 weeks of AMT should be considered as the minimum.

Referenzen aus Leitlinien
Siehe Guideline

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, May 2020) am 13.05.2020

#	Suchfrage
1	[mh sinusitis]
2	[mh rhinitis]
3	[mh “nasal polyps”]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(rhinosinusitis OR nasosinusitis OR pansinusitis OR ethmoiditis OR sphenoiditis OR kartagener*):ti,ab,kw
6	((inflamm* OR maxilla* OR frontal*) AND sinus*):ti,ab,kw
7	((nose* OR nasal* OR nasi OR intranasal* OR paranasal* OR rhinosin* OR rhinitis OR sinus* OR sinonasal*) AND (papilloma* OR polyp OR polyps OR polyposis)):ti,ab,kw
8	#5 OR #6 OR #7
9	#4 OR #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from May 2015 to May 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 13.05.2020

#	Suchfrage
1	sinusitis[mh]
2	rhinitis[mh]
3	paranasal sinus diseases[mh:noexp]
4	#1 OR #2 OR #3
5	rhinosinusitis[tiab] OR nasosinusitis[tiab] OR pansinusitis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR sphenoiditis[tiab] OR kartagener*[tiab]
6	(inflamm*[tiab] OR maxilla*[tiab] OR frontal*[tiab]) AND sinus*[tiab]
7	#5 OR #6
8	#4 OR #7
9	nasal polyps[mh]
10	nose[mh]
11	nose diseases[mh]
12	(nose*[tiab] OR nasal*[tiab] OR nasi[tiab] OR intranasal*[tiab] OR paranasal*[tiab] OR rhinosin*[tiab] OR rhinitis[tiab] OR sinus*[tiab] OR sinonasal*[tiab])
13	#10 OR #11 OR #12
14	polyps[mh]
15	(papilloma*[tiab] OR polyp[tiab] OR polyps[tiab] OR polyposis[tiab])
16	#14 OR #15
17	#13 AND #16

18	#9 OR #17
19	chronic disease[mh]
20	recurrence[mh]
21	chronic[tiab] OR persis*[tiab] OR recurrent*[tiab]
22	#19 OR #20 OR #21
23	(#8 OR #18) AND #22
24	CRSwNP[tiab] OR CRSwp[tiab]
25	#23 OR #24
26	(#25) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
27	((#26) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
28	(#23) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.05.2020

#	Suchfrage
1	sinusitis[mh]
2	rhinitis[mh]
3	paranasal sinus diseases[mh:noexp]
4	#1 OR #2 OR #3
5	rhinosinusitis[tiab] OR nasosinusitis[tiab] OR pansinusitis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR sphenoiditis[tiab] OR kartagener*[tiab]
6	(inflamm*[tiab] OR maxilla*[tiab] OR frontal*[tiab]) AND sinus*[tiab]
7	#5 OR #6
8	#4 OR #7
9	nasal polyps[mh]
10	nose[mh]
11	nose diseases[mh]
12	(nose*[tiab] OR nasal*[tiab] OR nasi[tiab] OR intranasal*[tiab] OR paranasal*[tiab] OR rhinosin*[tiab] OR rhinitis[tiab] OR sinus*[tiab] OR sinonasal*[tiab])
13	#10 OR #11 OR #12
14	polyps[mh]
15	(papilloma*[tiab] OR polyp[tiab] OR polyps[tiab] OR polyposis[tiab])
16	#14 OR #15
17	#13 AND #16
18	#9 OR #17
19	#8 OR #18
20	CRSwNP[tiab] OR CRSwp[tiab]
21	#19 OR #20
20	(#19) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] *OR recommendation*[ti])*
21	(((#20) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
22	(#21) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Chong L, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton M, Schilder A.** Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011993.pub2.
2. **Chong L, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder A, Burton M.** Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011996.pub2.
3. **Chong L, Piromchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, et al.** Biologics for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(2). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013513.pub2.
4. **Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al.** European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology 2020;58(Suppl S29):1-464.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) vom 14. Mai 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4283/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505.pdf.
6. **Head K, Chong L, Hopkins C, Philpott C, Burton M, Schilder A.** Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011991.pub2.
7. **Head K, Chong L, Hopkins C, Philpott C, Schilder A, Burton M.** Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011992.pub2.
8. **Head K, Chong L, Piromchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder A, et al.** Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011994.pub2.
9. **Iqbal IZ, Kao SS, Ooi EH.** The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol 2020;10(2):165-174.
10. **Lasso A, Masoudian P, Quinn JG, Cowan J, Labajian V, Bonaparte JP, et al.** Long-term low-dose macrolides for chronic rhinosinusitis in adults - a systematic review of the literature. Clin Otolaryngol 2017;42(3):637-650.
11. **Li W, Lu H, Wang H, Sun X, Wang D.** Efficacy and safety of steroid-impregnated implants following sinus surgery: a meta-analysis. Laryngoscope 2019;00:1-6.

12. **Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH.** International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis executive summary. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6 Suppl 1:S3-21.

13. **Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al.** International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6 Suppl 1:S22-209.

14. **Reychler G, Domachowski C, Latiers AC, Jamar F, Rombaux P.** Clinical efficacy of intranasal drug delivery by nebulization in chronic rhinosinusitis: a systematic review. Rhinology 2019;57(2):82-93.

15. **Seresirikachorn K, Suwanparin N, Srisunthornphanich C, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Snidvongs K.** Factors of success of low-dose macrolides in chronic sinusitis: systematic review and meta-analysis. Laryngoscope 2019;129(7):1510-1519.

16. **Shen S, Lou H, Wang C, Zhang L.** Macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis: evidence from a meta-analysis. J Thorac Dis 2018;10(10):5913-5923.

17. **Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K.** Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. Rhinology 2018;56(1):11-21.

18. **Tsetsos N, Markou K, Konstantinidis I.** Effect of monoclonal antibodies on olfactory dysfunction caused by chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol 07.04.2020 [Epub ahead of print].

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung " Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasalen Polypen (CRSwNP), die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder operativem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind**"? Unterscheidet sich der Behandlungsstandard in der Situation** „Unzureichende Therapie nach erfolgtem operativem Eingriff"**?**

Die Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP oder synonym auch CRSwNP) besteht nach der aktuellen Leitlinie „Rhinosinusitis" aus einer Reihe konservativer Basis-Maßnahmen. Die Empfehlungen der Leitlinie zu diesen Basismaßnahmen lauten wie folgt:

- eine nasale Anwendung von Salzlösungen z. B. als hochvolumige (≥150 ml), iso- bis leicht hypertone Spülung sollte für die symptomatische Therapie der CRS zum Einsatz kommen.
- Topische Kortikosteroide sollten zur Therapie der CRSsNP und insbesondere der CRScNP zur Anwendung kommen.

Die Leitlinie sieht in ausgewählten Fällen weitere Behandlungsmöglichkeiten vor, die jedoch nicht Behandlungsstandard sind. Die Empfehlungen hierzu lauten wie folgt:

- Die Therapie mit systemischen Kortikosteroiden kann in Einzelfällen erwogen werden.
- Ausgewählte Biologika können bei Versagen etablierter Therapieformen im Einzelfall bei CRScNP eingesetzt werden.
- Bei CRScNP kann im Falle einer Rezidiv-Polyposis eine längerdauernde Therapie mit Doxycyclin erwogen werden.

Die operative Therapie steht in der Regel als Therapieoption bei Versagen der konservativen Maßnahmen zur Verfügung. Standard ist hierbei entsprechend die operative Behandlung bei therapieresistenter chronischer Rhinosinusitis. Die Empfehlungen der Leitlinie hierzu lauten wie folgt:

- Bei Versagen einer konservativen Therapie sollte eine operative Therapie erwogen werden
- Im Einzelfall kann auch eine primäre operative Therapie sinnvoll sein.

Entsprechend werden systemische Steroide oder operative Maßnahmen in der Regel nur bei Patienten zur Anwendung gebracht, bei denen die bisher gültigen Behandlungsstandards nicht erfolgreich gewesen

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin

sind. Für Patienten, die weder durch topische/systemische Kortikosteroide, noch durch operative Maßnahmen ausreichend kontrolliert sind, existiert daher derzeit kein Behandlungsstandard, der über die Fortführung der Basismaßnahmen hinausgeht, sofern kein Analgetika-Intoleranz-Syndrom vorliegt (siehe nachfolgende Frage).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasalen Polypen (CRSwNP), die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder operativem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind**“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Bei Patienten mit therapierefraktärer oder rezidivierter Polyposis nasi kann ein sogenanntes Analgetika-Intoleranz-Syndrom ursächlich sein. Bei diesem Krankheitsbild besteht eine Überempfindlichkeit gegenüber der Arzneimittel-Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (daher auch Synonym „Aspirin-Intoleranz“). Es wird daher die Abklärung auf ein solches Analgetika-Intoleranz-Syndrom bei Patienten mit therapieresistenter oder rezidivierter Polyposis nasi empfohlen, diese beinhaltet eine gezielte Anamnese und im Verdachtsfall eine weitergehende Diagnostik (z.B. Provokations-Testung). In den Fällen, in denen ein Analgetika-Intoleranz-Syndrom nachgewiesen wurde, besteht prinzipiell die weitere therapeutische Möglichkeit der adaptiven Desaktivierung. Bei der adaptiven Desaktivierung wird, in der Regel unter stationären Bedingungen, mit langsam aufsteigenden Dosierungen von Acetylsalicylsäure (ASS) eine Toleranz (Refrakterität) gegenüber nicht-steroidalen Antirheumatika induziert. Anschließend ist eine regelmäßige Einnahme einer niedrigen Dosierung von ASS erforderlich. Durch diese adaptive Desaktivierung können eine Reduktion der Entzündung bzw. des Polypenwachstums und eine Verlängerung der Intervalle zwischen den notwendigen Revisionsoperationen erreicht werden.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

S2k-Leitlinie Rhinosinusitis (AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012)