



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tezepelumab (D-1260)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. März 2026  
von 11:00 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Frau Terzieva

Herr Dr. Schwitalla

Frau Dr. Schipper

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

Frau Prof. Dr. Gágyor

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Gießen und Marburg**:

Herr Prof. Dr. Pfaar

Angemeldete Teilnehmende der Firma **InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH**:

Frau Heinz

Frau Sam

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co KG**:

Herr Westermayer

Herr Lukas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Dhimitraq

Herr Buch

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

Herr Dr. Hubo

Herr Dr. Möcker

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Tezepelumab als Add-On-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Basis der Nutzenbewertung und der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Februar dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen vorgelegt bekommen haben vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich Boehringer Ingelheim Pharma, GlaxoSmithKline, InfectoPharm Arzneimittel und Consilium und Sanofi Deutschland sowie dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Terzieva, Herr Dr. Schwitalla und Frau Dr. Schipper, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Professor Dr. Gágyor und Herr Professor Dr. Mühlbauer, für das Universitätsklinikum Gießen und Marburg Herr Professor Dr. Pfaar, für InfectoPharm Frau Heinz und Frau Sam, für GlaxoSmithKline Herr Westermayer und Herr Lukas, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Dhimitraq – Fragezeichen –, für Sanofi Deutschland Herr Dr. Hubo und Herr Dr. Möcker sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, in das neue Anwendungsgebiet einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Das mache ich gerne wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, und an dieser Stelle einen schönen guten Morgen von uns an alle Teilnehmenden. Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Professor Hecken! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute zur Nutzenbewertung von Tezepelumab Stellung zu nehmen. Bevor ich mit meinen eigentlichen Ausführungen fortfahre, wollte ich gerne das Team vorstellen, das heute an meiner Seite ist. Das sind Herr Dr. Schwitalla und Frau Terzieva aus dem Bereich Medizin und Frau Dr. Schipper und ich aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Tezepelumab ist seit über drei Jahren zur Behandlung von schwerem Asthma zugelassen, wie bereits von Herrn Professor Hecken erwähnt. In der heutigen Anhörung sprechen wir über Tezepelumab in einem neuen Anwendungsgebiet. In meinen weiteren Ausführungen werde ich auf folgende drei Themen eingehen: als erstes kurz zum neuen Anwendungsgebiet, als zweites zu den Vorteilen der Wirksamkeit der Tezepelumab-Therapie und den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten, und zum Schluss wird es etwas methodischer und statistischer, denn ich möchte auf spezifische Aspekte der Nutzenbewertung eingehen, unter anderem auf die Analysen, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben.

Zu Beginn, wie gesagt, nur zum Anwendungsgebiet: Das hat Herr Professor Hecken eben vorgetragen. Tezepelumab ist als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden für Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zugelassen, bei denen eine ausreichende Kontrolle mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischen Eingriffen nicht erreicht werden kann. Die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen ist eine langanhaltende Entzündung der Schleimhäute der Nase und Nasennebenhöhlen. Die Polypen können operativ entfernt werden, rezidivieren jedoch häufig. Die Erkrankung verläuft meist

über Jahre oder sogar lebenslang und kann mit erheblichen Beeinträchtigungen verbunden sein. Die typischen Symptome, an denen die Patienten und Patientinnen leiden, sind zum Beispiel die nasale Verstopfung, Gesichtsdruck oder Gesichtsschmerz, Rhinorrhö sowie die Verschlechterung oder sogar der Verlust des Riechvermögens. Die Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität und die Produktivität von Patienten und Patientinnen deutlich und können in der Folge sogar zur sozialen Isolation führen.

Die Zulassung von Tezepelumab im neuen Anwendungsgebiet basiert auf der randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie WAYPOINT, in der klinisch bedeutsame Vorteile gezeigt wurden, die sich aus der hohen Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Sicherheitsprofil und dem breiten Wirkspektrum ableiten. Im Gegensatz zu den bisherigen biologischen Therapieoptionen setzt Tezepelumab am Anfang der Entzündungskaskade an und wirkt somit direkt am Nasenschleimhautepithel.

Nun möchte ich gerne auf die Wirksamkeit von Tezepelumab und die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse eingehen: Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde der Zusatznutzen von Tezepelumab anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab dargestellt. Es wurden die Zulassungsstudien WAYPOINT von Tezepelumab und SYNAPSE von Mepolizumab verglichen. Das IQWiG hat die grundsätzliche Eignung dieser beiden Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ebenfalls bestätigt. Basierend auf den im Dossier dargestellten Ergebnissen dieses indirekten Vergleichs lässt sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Tezepelumab ableiten. Das zeigt sich insbesondere bei den Symptomendpunkten und bei der Vermeidung von Rezidivoperationen. Das möchte ich gerne kurz im Detail erläutern:

Als erstes zu den symptomatischen Endpunkten: Im indirekten Vergleich zeigte Tezepelumab statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber Mepolizumab in folgenden Endpunkten: Verbesserung des Riechvermögens, Verbesserung der nasalen Verstopfung, Verbesserung des nasalen Ausflusses und im patientenberichteten Symptom-Fragebogen SNOT-22. Das Riechvermögen ist hierbei ein für die Patienten und Patientinnen besonders relevantes Symptom, da es eine essenzielle Rolle in den sozialen Beziehungen, bei der Gefahrenerkennung und bei der Nahrungsaufnahme hat. Der Verlust des Riechvermögens kann erhebliche psychische Belastungen und sogar soziale Isolation bedeuten.

Beim Endpunkt Vermeidung von Rezidivoperationen ist es ebenfalls wichtig, die Patientenrelevanz kurz zu betrachten und zwischen der ersten Operation und den Rezidivoperationen an der Stelle zu unterscheiden. Die erste Nasenpolypen-Operation wird als Teil der initialen Therapiestrategie im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgefasst. In den beiden Studien WAYPOINT und SYNAPSE wurden die Patienten und Patientinnen bei Einschluss mindestens einmal voroperiert. Wie zu Beginn bereits erwähnt, rezidivieren die Patienten und Patientinnen jedoch häufig im Krankheitsverlauf. Die Rezidivrate steigt mit jeder vorherigen Operation, und die Intervalle zu Folgeoperationen werden immer kürzer. Wiederholte Operationen stellen eine hohe Belastung für die Patientinnen und Patienten dar und beeinträchtigen somit die Lebensqualität. Die Vermeidung dieser Eingriffe reduziert die Krankheitslast für die Patientinnen und Patienten erheblich und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Der Effekt bei der Vermeidung von Rezidivoperationen der WAYPOINT-Studie selbst ist besonders eindrücklich. Im Tezepelumab-Arm fanden keine Operationen statt, verglichen mit 20 Operationen im Placeboarm. Dieser Effekt spiegelt sich auch im indirekten Vergleich wider, wo wir einen signifikanten Vorteil von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab sehen.

Als Letztes möchte ich nun auf die spezifischen methodischen Aspekte eingehen. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung den Umgang mit fehlenden Werten kritisiert. Das betrifft einige Endpunkte. Ich möchte als erstes betonen, dass wir mit dem Dossier einen methodisch belastbaren indirekten Vergleich zweier gut vergleichbarer Studien vorgelegt haben, der die

Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab erlaubt. Das lässt sich an drei Punkten darstellen:

Die Datenbasis der WAYPOINT-Studie ist robust, mit einem hohen Anteil beobachteter Werte von mindestens 80 Prozent in den einzelnen Symptomendpunkten in beiden Studienarmen. Der Therapieeffekt von Tezepelumab zeigt sich bereits zu Woche 16 ausgeprägt und im gleichen Ausmaß wie zu Woche 52. Zu diesem frühen Zeitpunkt flossen für praktisch alle Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen beobachtete Werte in die Analyse ein. Diese Effekte blieben bis zu Woche 52 fortbestehen, sodass es unwahrscheinlich erscheint, dass die Effekte zu Woche 52 durch fehlende Werte verzerrt sind.

Zum Schluss: Um die Robustheit der Effekte weiter zu untermauern, haben wir mit der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Als erstes haben wir uns die Patientinnen und Patienten angeschaut, bei denen eine Operation durchgeführt wurde. Wie zu Beginn erwähnt, betrifft das nur den Vergleichsarm der WAYPOINT-Studie. Die fehlenden Werte haben wir dann in einem maximal konservativen Ansatz alle als Responder gewertet. Das überschätzt natürlich den Vergleichsarm deutlich. Wir haben uns zusätzlich die Patientinnen und Patienten angeschaut, bei denen keine Operation durchgeführt wurde. Hier haben wir die fehlenden Werte mit der sogenannten LOCF-Methode ersetzt. Konkret heißt das Last Observation Carried Forward. Das bedeutet, dass man den letzten beobachteten Wert für die noch fehlenden Werte übernimmt und auf dieser Basis den Response-Status bestimmt. Insgesamt sehen wir bei der Anwendung dieser Sensitivitätsanalysen, dass signifikante Ergebnisse bestehen bleiben, was zusätzlich die im Dossier dargestellten Analysen untermauert.

Zusammenfassend lässt sich aus diesen drei Punkten also festhalten, dass die vorgelegten Daten und Analysen die Robustheit der gezeigten Effekte von Tezepelumab bestätigen. Insgesamt ergibt sich aus unserer Sicht basierend auf den Vorteilen bei symptomatischen Endpunkten und bei der Vermeidung von Rezidivoperationen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab. – An dieser Stelle bedanke ich mich sehr für Ihre Aufmerksamkeit, und gerne stehen wir für weitere Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung und dafür, dass Sie am Schluss kurz auf die nachgereichten Daten eingegangen sind. Das ist ein umfangreiches Paket. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben bei der CRSwNP mehrere zugelassene Therapieoptionen. Wie würden Sie den Stellenwert von Tezepelumab im Vergleich zu den anderen Antikörpertherapien einordnen? Diese Frage geht zunächst unmittelbar an Herrn Professor Pfaar als Kliniker, der täglich solche Patientinnen und Patienten sieht.

**Herr Prof. Dr. Pfaar (Universitätsklinikum Gießen und Marburg):** Sehr gerne. Es ist so, dass wir seit 2017/2018 sowohl in die großen Studienprogramme eingeschlossen waren, als auch die Biologika, die es auf dem Markt gibt, die schon verordnet werden können, regelhaft einsetzen und somit alle, die derzeit die Zulassung haben. Ich kann sagen, dass es immer noch so ist, dass wir viele Patienten mit gut wirksamen Medikamenten nicht erreichen und dass es wirklich gut ist, dass wir entsprechende Antikörper zur Wahl haben, die in klinischen Studien den Nachweis erbracht haben, dass sie wirksam und sicher sind, und das ist hier für den Antikörper gegeben. Ich war selbst als Studienleiter hier in unserem Zentrum eingebunden und kann daher sagen, dass mich die Endpunkte und die Effektstärken sehr überzeugen. Von daher zu Ihrer Frage: Natürlich ist es sinnhaft, dass man jetzt unseren Patienten Präparate anbieten kann, die ihre Überlegenheit in gut gemachten Studiendesigns gegenüber Placebo klar aufgezeigt haben, die mich sehr überzeugen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. – Herr Professor Mühlbauer für die AkdÄ, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Das würde jetzt direkt an Herrn Kollegen Pfaar angrenzen, aber auch die Ausführungen von Frau Specht etwas erweitern. Ich habe mir die Zahlen und die Jahreszahlen angeschaut und gesehen, dass Tezepelumab 2021 in den Vereinigten Staaten zum ersten Mal für die Asthmabehandlung und später für die Nasenpolypen zugelassen wurde. Ich erlaube mir jetzt, die ein wenig abzukürzen. 2019 wurde schon das Dupilumab als ein Antikörper für die Nasenpolypen zugelassen, und 2022 gab es eine Netzwerk-Metaanalyse, die – sagen wir – zu einer gewissen Gleichwertigkeit mit einer Tendenz zur Überlegenheit des Dupilumab gegenüber den anderen Antikörpern kommt. Da war das Tezepelumab naturgemäß noch nicht dabei.

Meine Frage ist: Wenn ich eine neue Substanz, die aber zu einer bestimmten Antikörperklasse gehört, in einer neuen Indikation neu einführe, warum mache ich dann eine placebokontrollierte Studie, oder warum führe ich nicht zumindest einen aktiven Behandlungskontrollarm zum Beispiel mit Dupilumab mit, wenn ich zu diesem Zeitpunkt bereits weiß, dass dieses Medikament etabliert ist, zugelassen ist und in einer Metaanalyse eine ganz gute Bewertung bekommen hat. Ich weiß nicht, ob ich direkt mit unserer Kritik an der Imputation der fehlenden Werte fortsetzen soll, Professor Hecken, oder sollen wir hier Pause machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fahren Sie fort, dann lasse ich den pU sofort antworten.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Wir sind jetzt in der etwas unglücklichen Situation, dass wir nachgereichte Auswertungen nicht kennen, aber aus dem vorgelegten Datensatz im Dossier erschien uns das Ersetzen der fehlenden Werte mit einer schlechtesten Variante der Annahme ein wenig zugunsten des Tezepelumab, also des hier zu untersuchenden Medikaments. In typischer Weise macht man eine Best-Case-, Worst-Case- oder Intermediate-Simulation. Vielleicht liegt die inzwischen vor. Die kann ich nicht kommentieren, weil ich sie nicht kenne, aber die Unterschiede waren, sagen wir, übersichtlich und arbeiteten mit der Imputationsmethode der fehlenden Werte nach unserer Einschätzung deutlich zugunsten des Tezepelumab, insbesondere weil die beiden Studien WAYPOINT und SYNAPSE – ich weiß nicht, wie man sie korrekt ausspricht – mit den Patienten, die eine Operation erlitten haben, unterschiedlichen Umgang hatten. Bei dem einen wurden sie weitergeführt, bei dem anderen war es sozusagen ein „K.o.-Kriterium“ – in Anführungszeichen. Die wurden dann zensiert, das heißt aus der Auswertung herausgenommen. Dementsprechend gibt es erhebliche Unsicherheiten.

Meine zwei Fragen sind, warum eigentlich keinen direkten Vergleich gegen ein bereits etabliertes und anerkanntes Medikament? Und zweitens, das ist aber ein relatives Argument, vielleicht sind bessere Nachauswertungen inzwischen vorhanden. Die kenne ich leider nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Wer möchte vom pU etwas dazu sagen?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Ich gehe zumindest auf den ersten Teil der Frage ein und übergebe dann an die Experten aus dem Team für die Statistik. Im Hinblick auf den Kontrollarm der WAYPOINT-Studie lässt sich sagen, dass unsere Studien global geplant sind und diese Planung recht frühzeitig stattfindet. Der erste Patient in der WAYPOINT-Studie wurde im Jahr 2021 eingeschlossen, und dementsprechend wurde die Studie mit einiger Zeit vorher geplant. Zu dem Zeitpunkt der Studienplanung war es so, dass nicht in allen Regionen die anderen Biologika schon den Therapiestandard darstellten. Deshalb erfolgte das Studiendesign entsprechend placebokontrolliert und im Alignment mit den Zulassungsbehörden. Ich verstehe natürlich, dass diese Frage aus akademischer oder aus Behandlersicht eine interessante ist, ist aber tatsächlich hier von den Zeiten so nicht gegeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Specht. – Zu den nachgereichten Daten, der zweiten Frage von Herrn Mühlbauer, Frau Schipper, bitte.

**Frau Dr. Schipper (AstraZeneca):** Ich würde gerne kurz betonen, dass wir bereits bei den Dossieranalysen in beiden Studienarmen mindestens 80 Prozent beobachtete Werte hatten. Dazu haben wir mit den nachgereichten Analysen vollständig Transparenz geschaffen, wie genau mit den Patienten umgegangen wurde. Wir haben für die Dossieranalysen bei den Patientinnen und Patienten, die während der Studie eine OP hatten, genau wie in der SYNAPSE-Studie für fehlende Werte eine Non-Responder-Imputation vorgenommen. Wir zeigen in unseren nachgereichten Analysen auch, dass wir für einen Großteil dieser Patientinnen und Patienten beobachtete Werte hatten, also hat die OP dann nicht dazu geführt, dass diese Patientinnen bei uns in der Studie keine beobachteten Werte mehr hatten. Konkret hatten wir 20 Patientinnen und Patienten mit Operation, davon hatten 14 bei den Einzelsymptom-Endpunkten noch Daten. Basierend auf diesen Daten ist bestimmt worden, ob die Responder waren oder nicht.

Trotzdem haben wir die Kritik des IQWiG am Umgang mit Patientinnen und Patienten nach OP gehört, denn eine OP ist Teil der Therapiestrategie, kann zumindest zu einer Verbesserung führen. Deshalb haben wir im Sinne der gegenteiligen Analyse, sagen wir einmal, eine Responder-Imputation anstatt der Non-Responder-Imputation durchgeführt. Das heißt, wir haben diese sechs Patienten, die fehlten, mit fehlenden Werten dann als Responder ersetzt und sehen trotzdem noch signifikante Vorteile für Tezepelumab. Das bedeutet, dass wir das als Sensitivitätsanalysen ansehen, die unsere Dossieranalysen stützen. Trotzdem würde ich gerne betonen, dass wir die Dossieranalysen eigentlich als die Hauptanalyse betrachten, denn nur da ist die Vergleichbarkeit mit der SYNAPSE-Studie gegeben, denn dort wurde mit diesen Werten genauso umgegangen. Wir haben noch eine zweite Sensitivitätsanalyse vorgelegt, das hat Frau Specht schon erwähnt, wo wir die fehlenden Werte von Patientinnen und Patienten ohne OP adressiert haben. Aber wichtig ist der Umgang mit den Patientinnen und Patienten nach OP, die Sie angesprochen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Schipper. – Herr Professor Mühlbauer, haben Sie eine Nachfrage oder nehmen Sie es zur Kenntnis?

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ja, ich nehme es zur Kenntnis, aber ich betone noch einmal, dass wir hier über den Zusatznutzen sprechen, und die Zeitreihe, die uns Frau Kollegin Specht genannt hat, hätte es meiner Ansicht nach durchaus zugelassen, dass man bereits bei der Studienplanung der WAYPOINT-Studie einen aktiven Komparatorarm hineinnimmt. Alle diese Daten waren zu diesem Zeitpunkt bekannt, und selbst wenn man auf der Endstrecke vor der letzten Einreichung eines solchen Protokolls noch einen Arm hinzunimmt, würden alle eher Beifall klatschen, als Kritik zu äußern. Also von der Zeitreihe her ist es mir nicht ganz plausibel. Wir haben seit 2011 in Deutschland das AMNOG, und Deutschland ist in vielen Ländern international das Preisreferenzland, und dementsprechend kann ich mir nicht vorstellen, dass sich eine International Company wie das AstraZeneca zweifellos ist, gegenüber diesem Gedanken einfach verschlossen hat. Ich persönlich hätte mir gewünscht, und ich halte es für möglich, dass man zum Beispiel Dupilumab als aktiven Komparator in diese Studie eingefügt hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Jetzt habe ich Frau Preukschat vom IQWiG und Frau Professor Dr. Gágyor von der AkdÄ. Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Zuerst einmal kann ich das nur vollkommen unterstützen, was Herr Mühlbauer gerade ausgeführt hat. Natürlich hätten auch wir uns gewünscht, dass wir einen direkten Vergleich gegenüber einem der schon verfügbaren Biologika vorliegen hätten und nicht mit diesen ganzen Unsicherheiten hier arbeiten müssten. Letztlich ist es die Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers, wie er vorgeht, aber er geht damit das Risiko ein, dass dann ein adjustierter, indirekter Vergleich letztlich aus Ähnlichkeitsgründen, aus Auswertungsgründen nicht geeignet ist und er damit im deutschen Verfahren keinen Zusatznutzen bekommt. Dass das hier so sein wird, möchte ich nicht vorwegnehmen, denn in

der Tat ist es so, der Hersteller hat unsere Kritik in der Dossierbewertung hinsichtlich der Ersetzungsstrategie umfangreich adressiert. Wir haben viele Sensitivitätsanalysen vorgelegt bekommen. Ich will das jetzt nicht vorwegnehmen, aber ich gehe fest davon aus, dass wir ein Addendum bekommen und diese dann bewerten werden.

Bitte haben Sie Verständnis, dass ich heute auch angesichts des umfangreichen Datenpaketes dazu keine Aussage machen kann, inwiefern wir jetzt sagen, ja, die Effekte sind robust oder nicht. Ich kann das auch deshalb nicht, weil wir noch einige Fragen zur Therapiestrategie, zu den Folgetherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet haben. Insbesondere interessiert uns da – und die Frage richtet sich an die drei anwesenden Kliniker –, wie im klinischen Alltag vorgegangen wird, wenn trotz der Gabe eines Biologikums kein Ansprechen mehr vorliegt, mehr zu beobachten ist. Uns ist das noch nicht ganz klar, weil mittlerweile vier Antikörper im Anwendungsgebiet zugelassen sind. Das heißt, würde man in diesem Fall mittlerweile statt einer Operation zunächst auf ein anderes Biologikum wechseln? Frage eins.

Frage zwei: Würde man eine Operation machen und das bestehende Biologikum beibehalten? So wurde auch in der Studie SYNAPSE vorgegangen, und das ist einer der Faktoren, der die Vergleichbarkeit dieser beiden Studien erschwert. Oder drittens: Würde man operieren und im Anschluss auf ein anderes Biologikum wechseln? Würde man nach der Operation – das ist Punkt vier – mit der Initiierung einer neuen Therapie warten, solange es dem Patienten nach der OP hinsichtlich der Symptomatik gut geht? Wir sehen das als eine vergleichbare Situation zum WAYPOINT-Design, wo nach einer Nasenpolypen-Operation die Therapie mit Tezepelumab abgebrochen wurde und wir auch aus den Folgetherapien nicht sehen, dass jetzt im Rahmen zumindest der Beobachtungsdauer bei vielen Patienten eine Biologikatherapie initiiert wurde. Also wir sehen, da gibt es vereinzelt Therapien mit Dupilumab und Mepolizumab. Aber das sind im Vergleich zu der Anzahl der durchgeführten Operationen doch relativ wenige. Genauso hatten wenige als Vortherapie schon ein Biologikum.

Das heißt zusammengefasst: Was ist die bevorzugte Vorgehensweise, wenn man kein Ansprechen auf ein Biologikum sieht? Wir haben die Literatur, die Leitlinien gesichtet, haben diesen Expertenkonsens von den EPOS-Mitgliedern und Euphoria zur Definition von Krankheitsstatus und Therapiezielen aus dem Jahr 2024 gesichtet. Da werden das Absetzen bzw. der Wechsel des Biologikums bzw. eine Operation unter Biologikum genannt. Dazu die Frage: Nach welchen Kriterien wird derzeit diese Entscheidung getroffen? Vielleicht ist auch einfach die Antwort, man hat zu wenige Daten dazu, man weiß es leider nicht und man bräuchte einfach Daten dazu. Natürlich ist mir klar, dass Operationen mit Risiken verbunden sind und bei bestimmten anatomischen Gegebenheiten eine Operation nicht sinnvoll, nicht möglich ist. Da wäre noch die Frage: Kann man das beziffern? Also wie hoch ist der Anteil der Patienten, bei denen eine Nasenpolypen-Operation nicht adäquat ist? Das erst einmal von meiner Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Professor Gágyor, Sie haben sich ohnehin gemeldet. Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Gágyor (AkdÄ):** Ich habe eine methodische Frage zu dem Brückenkomparator. Beim Blick auf den Vergleich fällt auf, dass es auch nach Imputationen – ich habe nur die Vorversion, die ich mit den Kolleginnen von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sichten konnte – sehr unterschiedliche Ansprechraten sind, obwohl die Grundpopulationen eigentlich ziemlich gut vergleichbar waren. Die Studien WAYPOINT und SYNAPSE haben wirklich sehr gut vergleichbare Populationen herangezogen. Trotzdem ist es so, dass in der SYNAPSE-Studie in jedem erdenklichen Outcome, das hier verglichen wurde, in der Placebogruppe bessere Responseraten vorhanden sind und in WAYPOINT nicht. Was bedeutet das eigentlich? Ich bin keine Methodikerin, aber ich frage mich, was bedeutet das für den indirekten Komparator, wenn er selber so inhomogen ist? Müsste man nicht erwarten, dass das letztlich eine sehr homogene Gruppe ist, damit man überhaupt diesen indirekten Vergleich durchführen kann? Das ist meine eine Frage.

Dann noch eine Rückmeldung, auch wenn ich die Daten nicht gesehen habe, zu Langzeiteffekten und dass die diese Last Observation Carried Forward Methode angewendet haben. Wenn da zu frühen Zeiten schon Effekte gesehen worden sind, wissen wir nicht, ob die anhaltend gewesen sind. Für die Patientinnen und Patienten – ich bin eigentlich eine Klinikerin – ist es immer wichtig, wie anhaltend diese Effekte sind. Sind sie denn auch da? Insofern kann es sein, dass sich bestimmte Effekte da nicht fortwährend verschlechtern haben. Ich weiß es nicht. Ich wollte nur sagen, auch das darf man, glaube ich, kritisch anschauen, ob diese Methode für die Imputation ideal ist. Aber das dazu.

Dann habe ich zwei weitere Punkte, die mich von der Klinikerseite interessieren. Das sind die Lebensqualität, bei der ich zwischen den zwei Studien keinen Unterschied sehe, und ein für mich relevanter, aber fehlender Endpunkt, der möglicherweise noch nachgereicht werden kann. Das ist dieses Work Productivity und Activity Impairment. Wie effektiv ist diese Intervention in Bezug auf das Wiedererlangen der Arbeitsfähigkeit, der Funktionalität im Alltag? Das ist das, worauf es letztlich, denke ich, patientenseitig ankommt. Das war es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gágyor. Das waren weitere Fragen, die ich anschließend an den pU richten werde. Ich frage zunächst Herrn Professor Pfaar, ob er die Fragen von Frau Preukschat beantworten kann. Herr Professor Pfaar, bitte.

**Herr Prof. Dr. Pfaar (Universitätsklinikum Gießen und Marburg):** Das mache ich selbstverständlich sehr gerne aus Sicht des Klinikers. Wir sprechen über die schwere unkontrollierte Form der CRSwNP. Es ist so, dass die Notwendigkeit einer Operation oder einer Gabe von oralen Glucocorticosteroiden ein Zeichen einer schweren und vor allem unkontrollierten Form dieser Erkrankung ist. Das Vorab. Es ist so, dass die EPOS-Empfehlungen von 2024 zu Recht zitiert worden sind, die nach der Therapie mit einem Biologikum bei der schweren unkontrollierten CRSwNP eine gewisse Orientierung geben, nach einem halben Jahr Therapie zu überlegen, ob ein Switch, das heißt ein Wechsel auf ein anderes Biologikum, indiziert ist, die Operation indiziert ist, oder ist die Entscheidung, die Operation unter laufender Biologikatherapie durchzuführen. Das sind extrem wichtige Fragen, die uns als Experten sehr umtreiben.

Wir brauchen mehr Daten aus Real World. Die Daten kommen jetzt, die Real-World-Analysen zu den verschiedenen Biologika laufen derzeit. Von daher wird man das zukünftig auf der Basis von Evidenz noch klarer beantworten können, als wir es zum jetzigen Zeitpunkt können. Von daher ist es so, dass wir bei der Diskussion die Patienten nicht vergessen dürfen. Das ist etwas, was wir in der Sprechstunde sehr klar und ausführlich mit den Patienten diskutieren. Reicht Ihnen eigentlich die Therapieresponse bezüglich des Beschwerdegrades? Das ist bei den Patienten sehr individuell. Auch das möchte ich noch einmal diskutieren. Für den einen Patienten ist der Ausfall des Riechvermögens viel wichtiger als für den anderen Patienten, wo es vor allem um die Work Productivity geht, die gerade diskutiert worden ist usw.

Das heißt, wir müssen uns in der Routineversorgung immer wieder auch den Einzelpatienten anschauen. Was ist für den Einzelpatienten an Zugewinn, an Lebensqualität, aber auch an anderen Punkten, die für eine Therapieresponse relevant sind, wichtig und müssen das letzten Endes nach sechs oder zwölf Monaten patientenindividuell lösen. Es gibt manche Patienten, die sagen, auf keinen Fall eine erneute Operation. Da nehme ich lieber das in Kauf, was ich jetzt an geringer Therapieresponse erfahre. Dann ist das etwas, wo ich nicht sagen würde, das ist ein guter Kandidat für eine erneute operative Intervention, sondern würde mich da wahrscheinlich eher für einen Switch auf ein anderes Biologikum entscheiden und das, wie gesagt, wenn es möglich ist, aufgrund der Datenlage auch von indirekten Comparisons hier, solange wir auf die noch zurückgreifen müssen, aber zukünftig wird es, wie gesagt, viel mehr aus der wirklichen Welt geben, aus Real World.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Pfaar. – Bevor ich wieder zurück zu Frau Preukschat gehe, bitte ich den pU, die Fragen von Frau Dr. Gágyor zu beantworten. Wer macht das für den pU? – Frau Specht, bitte.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Ich versuche zumindest, die Frage bezüglich der Langzeiteffekte zu adressieren. Ich weiß nicht, ob die Aussagen von mir vielleicht nicht so klar waren. Meine Aussage im Eingangsstatement bezog sich darauf, dass wir, auch wenn wir hier sehr viel über Imputationen, fehlende Werte etc. diskutieren, nicht vergessen dürfen, dass wir in beiden Armen mindestens 80 Prozent beobachtete Werte haben. Wir sehen bereits zur Woche 16 einen starken Wirksamkeitseffekt von Tezepelumab, und wir sehen diesen Effekt auch fortbestehend zu Woche 52 und das basierend auf mehr als 80 Prozent der Werte, die schon vorhanden sind. Dann gibt es Unsicherheiten, wie sich die Werte gegebenenfalls verzerrend auswirken könnten, die noch fehlen. Da adressieren wir das Ganze mittels Sensitivitätsanalysen. Das war meine Aussage. Jetzt ist die Frage, wie Ihre Frage dazu passt und ob wir uns da vielleicht missverstanden haben. Die Frage bezüglich des Placebo-Vergleichs und der Vergleichbarkeit der Placeboarme würde ich im Anschluss an Frau Terzieva übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Specht. – Frau Gágyor,

**Frau Prof. Dr. Gágyor (AkdÄ):** Es ist einfach die Frage, ob der Effekt potenziell dadurch überschätzt wird, wenn der letzte beobachtete Effekt irgendwo landet und man den annimmt. Es kann sich theoretisch diese Population verschlechtern. Das wissen wir einfach nicht. Sie gehen davon aus, dass das der beste Effekt ist. Das hat eine potenzielle Verzerrungsmöglichkeit.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Bei den Patienten, bei denen eine Operation durchgeführt wurde, haben wir alle Patienten als Nichtresponder gewertet. Das ist der maximal konservative Ansatz in die unterschiedliche Richtung. Die Last Observation Carried Forward bezieht sich nur auf die Patientinnen und Patienten, bei denen keine Operation durchgeführt wurde und bei denen dann noch die Werte fehlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich glaube, wir lassen es so stehen. Wir müssen uns das noch einmal anschauen. – Frau Preukschat, Nachfragen, weitere Fragen? Dann Frau Schultz, GKV-SV. Aber zunächst Frau Preukschat.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Herr Professor Hecken, wir wollten zu dem Placebo-Vergleich noch etwas sagen. Das übernimmt Frau Terzieva.

**Frau Terzieva (AstraZeneca):** Ich wollte noch sagen, dass es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelverblindete Placebostudie handelt. Wenn es einen Effekt geben sollte, wäre er durch das verblindete Design in beiden Armen ausgeglichen. Deshalb gehen wir davon aus, dass keine Nachteile im Placeboarm zu beobachten sind. Zusätzlich wollte ich kurz etwas zur Lebensqualität sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Terzieva (AstraZeneca):** Wir sehen im Placebovergleich der Studie WAYPOINT statistisch signifikante Vorteile sowohl für die Lebensqualität, das ist der SF-36-Fragebogen, in Form von binären Analysen, und für den WPAI haben wir kontinuierliche Analysen gemacht. Diese wurden durch die Daten, die wir haben, möglich. Da zeigen wir gegenüber Placebo ebenfalls statistisch signifikante Vorteile

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Preukschat, bitte.

**Frau Prof. Dr. Gágyor (AkdÄ):** Ganz kurz zurück: Ich glaube, das war vielleicht nicht gut angekommen. Es geht mir um den indirekten Vergleich. Es geht um den Zusatzeffekt. Den Effekt haben Sie gezeigt. Ich wollte nur sagen, die beiden sind da gleich auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich erteile das Wort; nur als kleiner Hinweis. – Frau Preukschat, bitte

**Frau Preukschat:** Zunächst einmal vielen Dank an Herrn Pfaar für die Antworten auf meine Frage. Ich habe mitgenommen, man müsste eigentlich noch mehr wissen. Man wartet auf die

Real-World-Daten, hofft, dass die einem helfen. Für diese Frage mache ich eher einen Switch. Mache ich die OP, mache ich die unter Biologikatherapie, ja oder nein? Das habe ich verstanden. Eine Anmerkung noch zum WPAI, weil der angesprochen wurde: Da schauen wir uns im Zuge der Nutzenbewertung ausschließlich diese Frage 6 an. Da haben wir das Problem, dass wir einen großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils ersetzter Werte haben und deshalb das Verzerrungspotenzial hoch ist, und wir, soweit ich das gerade überblicken kann, deshalb leider für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten haben.

Ich hätte außerdem eine Frage, die sich an die beiden Vertreter der AkdÄ richtet. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass sich die Symptomatik nach einer Nasenpolypen-Operation zumindest kurz- bis mittelfristig, so hatten sie es formuliert, deutlich verbessert. Dazu die Nachfrage: Kann man das noch genauer beziffern? Ich würde jetzt davon ausgehen und auch aus dem Eingangsstatement des Herstellers meine ich, dies geschlossen zu haben, dass sich dieser Zeitraum bei wiederholten OP potenziell irgendwie verändert. Das heißt, noch einmal anders formuliert: Gibt es Angaben, wie lange der Effekt einer Nasenpolypen-Operation anhält? Die Frage geht an die AkdÄ, weil das in der Stellungnahme so beziffert wurde: „kurz- bis mittelfristig“. Wenn Herr Pfaar etwas dazu beitragen kann, gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. Wer macht das? – Herr Mühlbauer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Das geht schnell, und wahrscheinlich ist der richtige Experte hier in der Runde Herr Pfaar. Der Pharmakologe ist es sicher nicht. Wir haben uns das wissenschaftlich angeschaut, und da gibt es keine Daten. Das schließt sich gut an das an, was Herr Kollege Pfaar vorhin gesagt hat. Die Patienten sind sehr heterogen, sowohl in ihrem symptomatischen und klinischen Verlauf als auch in ihrer subjektiven Empfindung und in ihrer subjektiven Wertigkeit, was die Symptomatik und die Belastung durch die Symptomatik angeht. Dementsprechend habe ich, und das ist ein wenig, sagen wir, Wasser in den Wein gegossen, was die Wissenschaftlichkeit angeht, nicht so viel Erwartung, was die Real-World-Data angeht, denn in sehr heterogenen Patientenkollektiven und heterogenen Krankheitsverläufen nützen uns Real-World-Data allenfalls zur Hypothesengenerierung, aber nicht zur Evidenzerzeugung. Wenn wir hier über Zusatznutzen, das heißt also den Vergleich der therapeutischen Effekte unterschiedlicher Medikamente, diskutieren, brauchen wir vergleichende klinische Prüfungen. Ich denke, dass es in diesem Fall sehr einfach wäre, eine solche durchzuführen. Ich habe keine große Hoffnung, dass uns Real-World-Data da wirklich evidenzmäßig weiterhelfen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Herr Professor Pfaar, bitte.

**Herr Prof. Dr. Pfaar (Universitätsklinikum Gießen und Marburg):** Ich stimme durchaus zu, dass Head-to-Head-Studien sehr sinnhaft sind und es toll wäre, wenn wir die haben würden, aber derzeit haben wir, zumindest was dieses Biologikum angeht, keine entsprechenden Studienergebnisse in voll publizierter Form vorliegen. Aber das wäre etwas, was ich mir als Kliniker auch wünschen würde, hier noch mehr Daten aus entsprechend gut gemachten Phase-III-Studien zu haben und nicht nur die Real-World-Postzulassungsstudien.

Jetzt wieder die Frage zu den Rezidivoperationen: Es ist in der Tat so, dass wir dazu noch wenig Daten haben. Was wir aber sagen können, ist, je häufiger eine Nasennebenhöhlenoperation erforderlich ist, desto kürzer wird das Intervall, in dem uns der Patient in unseren Sprechstunden postoperativ noch eine entsprechende Kontrolle angibt. Das heißt, auch die Häufigkeit einer Operation im Vorfeld ist ein klarer Marker für die Schwere der Erkrankung, und entsprechend macht es Sinn, dass in den Einschlusskriterien zum Beispiel der Studie zum Tezepelumab ein Einschlusskriterium war, dass die Patienten zumindest einmal voroperiert sein mussten, um eingeschlossen zu werden. Das macht auf jeden Fall Sinn, denn wir haben, das war vorhin kurz in der Diskussion, immer wieder Patienten, die sehr gut von der Operation

profitieren. Da wurde ich, glaube ich, konkret nach Zahlen gefragt. Dazu haben wir ein wenig Evidenz. Circa 97 Prozent der Patienten profitieren sehr gut von der endoskopisch geführten, endoskopischen oder endoskopisch kontrollierten Nasennebenhöhlenoperation. Das sind nicht die Patienten, die mittel- und langfristig eine schwere und unkontrollierte Form der Erkrankung haben. Aber genau bei diesen Patienten, bei denen wir keine dauerhafte Kontrolle erreichen können, ist ein Biologikum angezeigt und hat für die Patienten einen wirklich extrem guten Effekt auf Lebensqualität usw. usf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Pfaar. – Frau Preukschat, ist Ihre Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Preukschat:** Die Frage ist beantwortet, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Schultz vom GKV-SV, bitte.

**Frau Schultz:** Meine Frage geht auch in Richtung des Themenkomplexes zu den Operationen, und zwar haben wir uns gefragt, wie viele Patientinnen und Patienten so eine Operation hier in Deutschland erhalten bzw. ob es auch Patientinnen und Patienten gibt, die in dieser Indikation so eine Operation nicht erhalten, also die mit der schweren Rhinosinusitis? Ist das etwas, was vorkommt? Könnten Sie uns dazu ausführen? Das richtet sich vor allem an die Vertreterin und den Vertreter der AkdÄ und den anwesenden Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Pfaar, bitte.

**Herr Prof. Dr. Pfaar (Universitätsklinikum Gießen und Marburg):** Ja, natürlich. Es gibt Patienten, die schlichtweg keine Operation wollen, obgleich sie eine sehr stark eingeschränkte Lebensqualität haben. Es gibt Patienten, die schlichtweg eine Kontraindikation für die Durchführung einer Nasennebenhöhlenoperation unter Narkose usw. haben. Wir haben auch die Möglichkeit, als Standard auf Care eine orale Glucocorticoid-Steroid-Therapie durchzuführen. Leider ist die Situation so, dass viele Patienten sagen, ich will nicht unter das Messer, da nehme ich lieber zweimal im Jahr oder noch häufiger eine hochdosierte Cortison-Stoßtherapie mit all den Nebenwirkungen in Kauf. Das ist die Situation, die wir leider in Deutschland noch sehen. Deshalb ist es so bedeutsam, darauf hinzuweisen, dass wir mit den Biologika, die die Zulassung haben und entsprechend gute Daten aufzeigen, dem Patienten sagen können, wir haben hier wirklich eine sinnhafte Alternative.

In meiner Sprechstunde sind immer wieder Patienten, die an den Nasennebenhöhlen teilweise zehn bis 15 Mal voroperiert sind. Es ist selbsterklärend, welchen Benefit die dann für die Lebensqualität usw. bekommen. Aber andersherum gibt es auch Patienten, die aus den genannten Gründen nicht operiert werden oder auch, weil sie nicht darüber informiert sind, dass sie überhaupt einen HNO-Arzt, eine HNO-Ärztin aufsuchen müssen, um leitliniengerecht behandelt zu werden. Auch diese Situation gibt es. Viele Patienten wissen nicht, woher ihre Kopfschmerzen, ihr Riechverlust usw. usf. kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Pfaar. – Wer möchte für die AkdÄ antworten? – Frau Gágyor, bitte.

**Frau Prof. Dr. Gágyor (AkdÄ):** Ich kann nur sagen, ich vertrete hier die Primärversorgung, also die Allgemeinärztin, die solche Patientinnen und Patienten extrem selten sieht. Insofern kann ich jetzt keine Berichte geben, welche Anteile – – Ich sehe vielleicht einmal in zwei Jahren oder einmal im Jahr solche Patienten. Das ist wirklich eher selten, und die werden durch die Fachkollegen und -kolleginnen gut versorgt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mühlbauer, haben Sie Erkenntnisse?

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Nein, ich kann es eigentlich nicht wesentlich ergänzen. Ich finde, Herr Pfaar hat das ausgezeichnet geschildert. Wir stehen vor der Situation einer großen Heterogenität, sowohl objektiv als auch subjektiv. Dementsprechend wünscht man sich, und auch das hat Herr Pfaar letztendlich gesagt, eine vernünftige Datenlage, damit man das

richtige Medikament für den richtigen Patienten aussuchen kann. Dafür brauchen wir entsprechende direkt vergleichende Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Frau Schultz, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Schultz:** Ich hätte eine Nachfrage an Herrn Pfaar. Sie haben dazu ausgeführt, und mich würde noch interessieren, wie viele Patientinnen und Patienten es ungefähr sind, ob Sie dazu eine Größenordnung haben, vor allem von denen, die tatsächlich eine Diagnose haben, also nicht die Patientinnen und Patienten, die womöglich unerkannt irgendwo herumlaufen, sondern die, von denen man weiß, dass sie die Diagnose gestellt bekommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Pfaar, bitte.

**Herr Prof. Dr. Pfaar (Universitätsklinikum Gießen und Marburg):** Das ist eine sehr gute Frage. Ich kann nur für unser eigenes Zentrum sprechen, und da würde ich sagen, das sind vielleicht 2 Prozent, denen wir auf der Basis der Leitlinie eine Operation empfehlen würden, die das nicht wünschen. Ich weiß aber nicht, ob es dazu auch deutschlandweit Daten gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pfaar. – Frau Schultz, bitte.

**Frau Schultz:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Ich habe jetzt doch noch eine Frage an Herrn Pfaar. Wie schon ausgeführt, werden wir uns in einem wahrscheinlichen Addendum diese Analysen und diese Vorteile in der Morbidität, die beim Riechvermögen usw. beschrieben wurden, noch einmal genau anschauen, ob die robust sind, ob uns das jetzt reicht. Aber es wird sich die Frage stellen, was mit diesem Endpunkt Vermeidung von Nasenpolypen-Operationen ist? Das haben wir in den Vorverfahren schon umfangreich diskutiert. Nach allem, Herr Pfaar, was Sie ausgeführt haben, dass hinreichend unklar ist, macht man einen Switch, macht man die OP unter Biologikatherapie oder ohne, stellt sich mir die Frage – und vielleicht auch angesichts potenziell weltweit unterschiedlicher Vorgehensweisen und Verfügbarkeit von Biologika, das sind doch recht viele Unsicherheiten –, aus diesem Unterschied von 0 versus 20 durchgeführten Operationen in der Studie, ist da doch nicht eine beträchtliche Unsicherheit dabei, ob nicht auch Patienten dabei sind, die in einem anderen Land oder in einem anderen Kontext statt der OP erst einmal einen Switch bekommen hätten, die diese OP gegebenenfalls unter Biologika-Therapie bekommen hätten? Also da scheint mir doch eine große Unsicherheit zu sein, und es ist für mich schon auffällig, dass wir in der Folgetherapie sehr selten diesen Switch auf ein anderes Biologikum in der Studie sehen, auch angesichts der Vortherapie. Diese Biologika wurden anscheinend noch nicht ausprobiert. Könnten Sie vielleicht dazu noch eine Einordnung geben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Professor Pfaar, bitte.

**Herr Prof. Dr. Pfaar (Universitätsklinikum Gießen und Marburg):** Das beantworte ich gerne, soweit ich es kann. Es ist so, dass weltweit der Standard der Nasennebenhöhlen-Operation gegeben ist, zumindest in den Ländern, in denen die WAYPOINT-Studie durchgeführt worden ist. Hier ist auf jeden Fall die Expertise gegeben, dass das dem Patienten immer als Therapieoption auf einem entsprechenden Niveau angeboten worden ist. Aber bezüglich der Heterogenität ist es so, dass wir weltweit einen Unterschied sehen, sogar in Deutschland, wie überhaupt eine Nasennebenhöhlen-Operation eingestuft wird, wie konsequent operiert wird. Das ist in der Tat ein Problem, auch für Head-to-Head-Studien. Man könnte sich überlegen, wenn man das als wichtigen Endpunkt hier zugrunde legt, dass man dann genau definieren müsste, wie intensiv die Operation bei den voroperierten Patienten bei der erneuten Operation durchgeführt wird. Hier gibt es sicherlich weltweit noch Unterschiede, aber es ist nun einmal bei jedem operativen Verfahren so, dass es selten so ist, dass Sie einen Standard haben, der in allen Kliniken genauso durchgeführt wird.

Zu der Anzahl der 20 operierten Patientinnen und Patienten im Placeboarm möchte ich unterstreichen, wie wichtig es für einen Patienten ist, eine Operation nicht mehr bekommen zu müssen, weil er ein guter Responder ist. Das ist in beiden Therapiearmen so gewesen. In beiden Therapiearmen gab es gute Responder oder Non-Responder. Ich möchte noch einmal betonen, wie wichtig dieser Endpunkt ist, um überhaupt die Wirksamkeit eines Biologikums einschätzen zu können; denn wenn den Patienten die Operation vermieden werden kann, ist das extrem wichtig. Wir sprechen über eine Woche stationären Aufenthalt, wir sprechen über eine Intubationsnarkose usw., in der Regel eine Intervention, die für die Patienten wirklich eine große Einschränkung der Befindlichkeit, der Lebensqualität ist. Deshalb möchte ich noch einmal hervorheben, dass ich glaube oder davon überzeugt bin, dass das ein sehr sinnhafter Endpunkt ist, auch wenn letzten Endes die Konsequenz, nämlich die Ausführung dieser Operation, zu einem gewissen Grade sicherlich auch heterogen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Pfaar. – Frau Specht, Sie haben sich dazu ergänzend gemeldet. Bitte, Frau Specht.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Ich wollte nur kurz ergänzend anmerken, weil das gerade von Frau Preukschat adressiert wurde, dass in beiden Studien, sowohl SYNAPSE als auch WAYPOINT, die Gabe der Biologika quasi im Studienverlauf bis zum Ende der Nachbeobachtung ausgeschlossen war. Deshalb haben Sie das als Folgetherapie nicht gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Specht. – Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. Meine Fragen sind soweit beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Frau Specht, ich gebe Ihnen die Möglichkeit, die letzte Stunde zusammenzufassen. Bitte schön, Frau Specht.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Es wurde sehr angeregt diskutiert, und wir bedanken uns bei allen Diskussionsteilnehmern für diesen konstruktiven Austausch. Uns ist bewusst, dass potenziell weitere Bewertungen folgen müssen, um das Ganze methodisch einzuordnen. Es ist leider so, dass wir hier keine direkt vergleichende Studie haben. Ich wollte nur anmerken, dass die AMNOG-Methodik durchaus vorsieht, dass die Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf einem indirekten Vergleich grundsätzlich nicht ausgeschlossen ist. Die von uns ergänzend vorgelegten Daten und Sensitivitätsanalysen bestätigen aus unserer Sicht die Eignung der WAYPOINT-Studie für den indirekten Vergleich und die Robustheit der Effekte hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte.

Die Ergebnisse vor allem der Symptome nasale Verstopfung, Verminderung und Verlust des Riechvermögens und der nasale Ausfluss zeigen sowohl in der Hauptanalyse, die wir im Dossier vorgelegt haben, als auch in den beiden konservativen Sensitivitätsanalysen konsistent einen deutlichen Vorteil für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab im indirekten Vergleich. Insbesondere die Verbesserung des Riechvermögens, was von den Klinikern angesprochen wurde, ist für Patienten und Patientinnen von großer Bedeutung. Insgesamt bestätigen die umfassenden Analysen aus Sicht von AstraZeneca den Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Specht, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Professor Pfaar, Herrn Professor Mühlbauer und Frau Professor Gágyor, dass Sie uns als Kliniker zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das alles im Nachgang diskutieren und entscheiden, ob und wie wir mit den nachgereichten Unterlagen umgehen. Ich bedanke mich, schließe damit diese Anhörung um 12 Uhr. Wir machen um 13 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr