

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Schwere Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
(CRSwNP)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 24.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Überblick veröffentlichter Daten zur Epidemiologie von CRSwNP weltweit... 26	26
Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz der gesicherten CRSwNP-Diagnose bei erwachsenen Patienten (≥ 20 Jahre) für das Jahr 2019 auf Basis der Kassendatenanalyse..... 32	32
Tabelle 3-3: 5-Jahresprävalenz der gesicherten CRSwNP-Diagnose bei Erwachsenen (≥ 20 Jahre) zwischen 01.01.2015 und 31.12.2019..... 34	34
Tabelle 3-4: Veränderung der Anzahl prävalenter CRSwNP Patienten basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung..... 36	36
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation..... 37	37
Tabelle 3-6: Basis der Extrapolation der Kassendaten auf die GKV-Population > 18 Jahre sowie die Gesamtbevölkerung Deutschlands > 18 Jahre 38	38
Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation von Mepolizumab im Anwendungsgebiet CRSwNP auf Basis der Kassendatenanalyse für das Jahr 2019 44	44
Tabelle 3-8: Hochrechnung der Zielpopulation von Mepolizumab im Anwendungsgebiet CRSwNP auf Basis der Kassendatenanalyse auf das Jahr 2021..... 45	45
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... 46	46
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 56	56
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus eines vergleichbaren Arzneimittels..... 58	58
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 60	60
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (vergleichbares Arzneimittel)..... 61	61
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 62	62
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (vergleichbares Arzneimittel)..... 64	64
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 66	66
Tabelle 3-17: Kosten des vergleichbaren Arzneimittels 69	69
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)..... 71	71
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (vergleichbares Arzneimittel) 72	72
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit..... 73	73
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ... 74	74

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das vergleichbare Arzneimittel.....	75
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	76
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das vergleichbare Arzneimittel.....	77
Tabelle 3-25: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung.....	92
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Klassifizierung der CRS.....	15
Abbildung 3-2: Gesamtanzahl von Frauen und Männern (≥ 20 Jahre) mit einer gesicherten CRSwNP-Diagnose zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2019 innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands (⁶⁰ Ingress, 2021).....	33
Abbildung 3-3: Prävalenz von CRSwNP zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2019 innerhalb der AOK PLUS (⁶⁰ Ingress, 2021).....	35
Abbildung 3-4: Stufenweises Vorgehen zur Bestimmung der Prävalenz in der Zielpopulation (⁶⁰ Ingress, 2021).....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFRS	Allergische fungale Rhinosinusitis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARS	Akute Rhinosinusitis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C	Celsius
CD	Cluster of Differentiation
CF	Cystic Fibrosis (Mukoviszidose)
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRScNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P450
DE	Deutschland
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.
DRG	Diagnosis-Related Groups
DVT	Digitale Volumetomographie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCRS	eosinophile chronische Rhinosinusitis
ED	Einzel Dosen
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPOS	Europäisches Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen

EU	Europäische Union
EUFOREA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases
FESS	Funktionelle endoskopische Sinuschirurgie
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision)
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-9	Interleukin-9
IL-13	Interleukin-13
INCS	Intranasal Corticosteroid (Intranasale Kortikosteroide)
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
M2Q	In zwei verschiedenen Quartalen
mcg	Mikrogramm
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
n	Number (Anzahl)

N	Total Number (Gesamtanzahl)
NP	Nasenpolypen
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
OCS	Orale Kortikosteroide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
qgV	Im gleichen Quartal
RMP	Risk Management Plan
SCS	Systemische Kortikosteroide
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test-22
TARC	Thymus- and Activation-Regulated Chemokine
TH	T-Helferzellen
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
UE	Unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Mepolizumab 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, lautet gemäß G-BA:

- eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) (¹G-BA, 2020).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen. Erstmals fand am 09. Dezember 2016 ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2016-B-140 statt (²G-BA, 2017). Der G-BA legte für das damalige Anwendungsgebiet „Mepolizumab ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit stark ausgeprägten bilateralen nasalen Polypen“ folgende ZVT fest:

Für Patienten, für die eine medikamentöse Therapie in Frage kommt:

- eine Erhaltungstherapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) (²G-BA, 2017).

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Evidenz bzw. des Anwendungsgebietes der einzelnen Wirkstoffe wurde dargestellt (²G-BA, 2017).

Mit Schreiben vom 19. Dezember 2016 übermittelte der G-BA die vorläufige Fassung der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch an GSK (³G-BA, 2016). Änderungswünsche und Kommentare wurden von GSK mit Schreiben vom 23. Januar 2017 an den G-BA zurückgesandt

[#] Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

(⁴GSK, 2017). Die Darstellungen der Position von GSK wurden zum Teil ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 26. Januar 2017 an GSK gesendet (²G-BA, 2017).

Am 08. Juli 2020 fand ein weiteres Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2020-B-107). Im Rahmen des Gesprächs bestimmte der G-BA die ZVT, die in Abschnitt 3.1.1 aufgeführt ist, für das hier vorliegende Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.“. Diese Festlegung kann der Niederschrift vom 28. Juli 2020 zum o.g. Beratungsgespräch vom 08. Juli 2020 entnommen werden (¹G-BA, 2020).

Zusätzlich wies der G-BA darauf hin, dass in beiden Studienarmen (vor dem Hintergrund einer Zusatzbehandlung) eine Erhaltungstherapie mit topischen Kortikosteroiden durchgeführt werden soll. Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten in beiden Armen weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) sowie eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitige Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten (¹G-BA, 2020).

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Evidenz bzw. des Anwendungsgebietes der einzelnen Wirkstoffe wurde dargestellt (⁵G-BA, 2020).

Mit Schreiben vom 09. Juli 2020 übermittelte der G-BA die vorläufige Fassung der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch an GSK. Änderungswünsche und Kommentare wurden von GSK mit Schreiben vom 27. Juli 2020 zurückgesandt (⁶GSK, 2020). Die Darstellungen der Position von GSK wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 28. Juli 2020 an GSK gesendet (¹G-BA, 2020).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die im Beratungsgespräch vom 08. Juli 2020 mit dem G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (¹G-BA, 2020).

In der zu bewertenden Indikation sind mit Dupilumab und Omalizumab zwei weitere, nicht in der ZVT enthaltene, Biologika zugelassen (⁷Sanofi, 2021; ⁸Novartis, 2020). Dupilumab wurde 2020 durch den G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet (⁹G-BA, 2020). Lediglich zur

Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Versorgungslandschaft werden deshalb in den folgenden Modulabschnitten vereinzelt auch Angaben zu Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation dargestellt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA vom 26. Januar 2017 sowie der aus dem zweiten Beratungsgespräch resultierenden finalen Niederschrift vom 28. Juli 2020 entnommen (¹G-BA, 2020; ²G-BA, 2017).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-107, Mepolizumab zur Behandlung schweren chronischen Rhinosinusitis. 2020 28.07.2020.
2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-140. 2017 27.01.2017.
3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. (vorläufige) Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-140, Mepolizumab zur Behandlung nasaler Polypen. 2016 19.12.2016.
4. GSK, GlaxoSmithKline. Anmerkungen zur Niederschrift zum Beratungsgepräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-140 Mepolizumab zur Behandlung nasaler Polypen. 2017 23.01.2017.
5. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-107, Mepolizumab zur Behandlung schweren chronischen Rhinosinusitis. 2020 09.07.2020.

6. GSK, GlaxoSmithKline. Kommentare GSK zur vorläufigen Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch Mepolizumab CRSwNP 2020-B-107 – 27.07.2020. 2020 27.07.2020.

7. Sanofi, Sanofi-Aventis Groupe. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen 2021 22.09.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021745>.

8. Novartis, Novartis Europharm Ltd. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung 2020 28.09.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011781>.

9. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) 2020 26.08.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4283/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_BAnz.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Die Zielpopulation von Mepolizumab umfasst erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Im Folgenden werden die Erkrankung und die Zielpopulation dargestellt und charakterisiert.

Überblick über die Erkrankung

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist typischerweise durch eine eosinophile Inflammation gekennzeichnet, die durch eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen im Gewebe oder im Blutkreislauf ausgelöst wird (¹Hall, et al., 2020;²Tomassen, et al., 2016). Die Entzündung bei eosinophilem CRSwNP wird durch Typ-2-Zytokine wie Interleukin (IL)-13 und IL-5 gesteuert (³Kato, 2015;⁴Fokkens, et al., 2020). Es ist bekannt, dass IL-5 eine Schlüsselrolle bei der Infiltration von Eosinophilen und der damit verbundenen Gewebeentzündung und -schädigung spielt (⁵Ahern, et al., 2019), und daher auch eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der schwereren klinischen Symptome spielt, die mit eosinophilem CRSwNP im Vergleich zu nicht-eosinophilem CRSwNP verbunden sind (⁶Sun, et al., 2017).

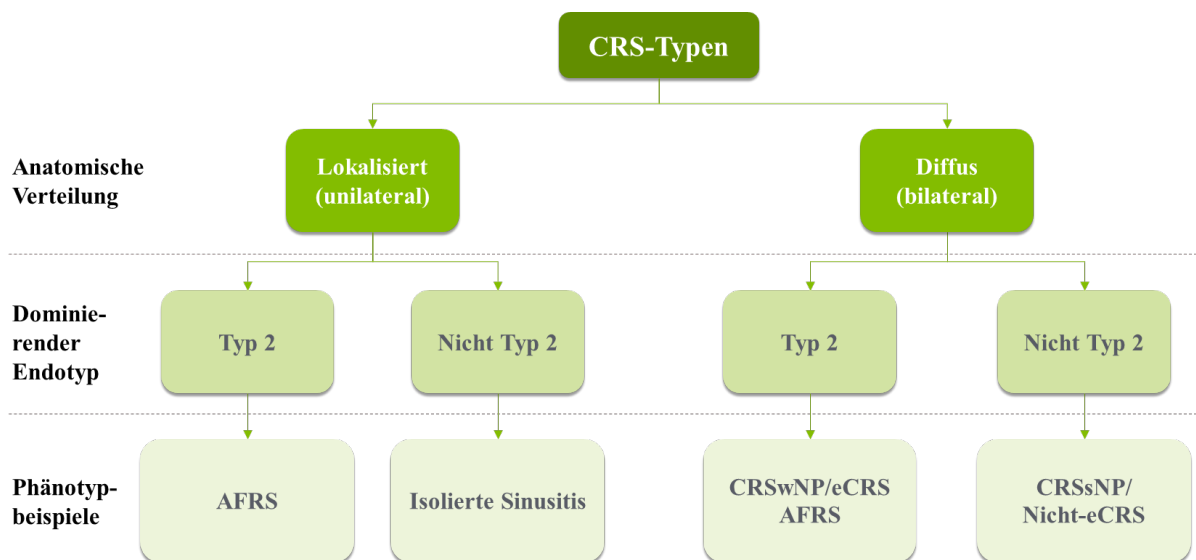
Epidemiologische Daten zu CRSwNP unterliegen u. a. aufgrund verschiedener methodischer Herangehensweisen großen Spannbreiten. Die verfügbaren Daten zur Prävalenz reichen dabei von 0,19% aus einer retrospektiven Analyse aus den USA bis zu 4,3% aus einer Erhebung mittels Fragebogen in Finnland (siehe Abschnitte 3.2.3, 3.2.4) (⁷Benson, et al., 2021;⁸Hedman, et al., 1999). Keine der Studien wurde in Deutschland, bzw. mit einer deutschen Studienpopulation durchgeführt, weshalb eine Übertragung der Prävalenz von CRSwNP auf die deutsche Bevölkerung nur eingeschränkt möglich ist.

Klassifikationen

Rhinitis ist eine entzündliche Veränderung der Nasenschleimhaut und Sinusitis eine entzündliche Veränderung der Mukosa der Nasennebenhöhlen (⁹Stuck, et al., 2018). Meist sind

beide anatomische Regionen gleichsam betroffen, weswegen von einer Rhinosinusitis gesprochen wird.

Von einer akuten Rhinosinusitis (ARS) wird bei einer Dauer der Beschwerden von weniger als 12 Wochen gesprochen (⁹Stuck, et al., 2018). Eine chronischen Rhinosinusitis (CRS) liegt ab 12 Wochen Symptombdauer vor. Die CRS wird in Abhängigkeit vom Vorhandensein rhinoskopisch oder endoskopisch sichtbarer Polypen in der Nasenhaupthöhle entweder als chronische Rhinosinusitis mit Polypen (CRScNP, CRSwNP) oder chronische Rhinosinusitis ohne Polypen (CRSsNP) eingeteilt. Gemäß der Leitlinie European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020) entwickeln sich CRSwNP typischerweise beidseitig in der Nasennebenhöhle (⁴Fokkens, et al., 2020). Abbildung 3-1 stellt die verschiedenen Klassifikationen der CRS dar.



AFRS: Allergische fungale Rhinosinusitis; CRS: Chronische Rhinosinusitis; CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; CRSsNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; eCRS: eosinophile chronische Rhinosinusitis

Abbildung 3-1: Klassifizierung der CRS (modifiziert nach ⁴Fokkens, et al., 2020)

Ein Polyp ist eine gestielte oder breitbasige Aufwölbung der Mukosa in das Lumen der Nasennebenhöhlen oder der Nasenhaupthöhle (⁹Stuck, et al., 2018). Eine CRS geht häufig mit einer allmählichen Obstruktion und vermehrter Gewebbildung im ostiomeatalen Komplex einher. Diese Verlegung des ostiomeatalen Komplexes im mittleren Nasengang kann wiederum zu einer Ventilations- und Drainagestörung führen und so den Erkrankungsprozess weiter unterhalten. Bei der CRS muss die Schleimhauterkrankung von der bakteriellen Infektion unterschieden werden. Die Pathophysiologie der chronischen Schleimhauterkrankung für die verschiedenen Formen der CRS ist komplex und noch nicht in allen Einzelheiten verstanden. Verschiedene pathophysiologische Mechanismen werden derzeit diskutiert, unter anderem Störungen der lokalen Immunabwehr, die Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* bzw. die

Expression von entsprechenden Enterotoxinen sowie die allergische Pilzsinusitis (⁹Stuck, et al., 2018).

Die Einteilung des Schweregrades erfolgt anhand der visuellen Analogskala (⁴Fokkens, et al., 2020). Zwischen einem Wert von 0 bis 3 liegt eine leichte Form vor, bei 4-7 eine mittelschwere und von 8 bis 10 eine schwere Form. Bei einem Wert >5 ist die Lebensqualität beeinträchtigt. Der VAS korreliert mit dem SNOT-22.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

CRS ist eine häufige chronisch entzündliche Erkrankung. Die Prävalenz steigt gemäß der deutschen S2k-Leitlinie mit zunehmendem Alter an und ist höher bei Personen mit Asthma, COPD und Allergien (⁹Stuck, et al., 2018). Die Erkrankung dominiert bei erwachsenen Männern gegenüber Frauen, die Überlegenheit reicht dabei von 2:1 bis 4:1 (¹⁰El Bahawy, et al., 2016).

Vor dem dritten Lebensjahrzehnt sind Nasenpolypen eher selten. Sie treten in der Regel zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf, wobei das Durchschnittsalter des Beginns 42 Jahre ist. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz von Nasenpolypen, die höchste Inzidenz findet sich zwischen 60 und 70 Jahren (¹⁰El Bahawy, et al., 2016; ¹¹Hopkins, 2019).

Symptomatik und Diagnostik

Leidet ein Patient mindestens 12 Wochen unter Symptomen, mit einem pathologischen Befund von Polypen bei einer Nasenendoskopie oder einem bildgebenden Verfahren, wird von einer CRSwNP gesprochen (⁹Stuck, et al., 2018). Zu den typischen Symptomen gehören:

- die Behinderung der Nasenatmung (nasale Obstruktion),
- anteriore und oder posteriore Sekretion,
- Gesichtsschmerz und
- Riechstörung.

Diese Beschwerden können von Fieber und Kopfschmerzen begleitet sein (⁹Stuck, et al., 2018).

Gemäß dem European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) wird eine schwere CRSwNP auch definiert als bilaterale CRSwNP mit einem Nasenpolypenscore von mindestens 4 oder 8 Punkten und anhaltenden Symptomen, einschließlich Geruchs- und/oder Geschmacksverlust, nasaler Obstruktion, Sekretion und/oder postnasalem Ausfluss sowie Schmerzen oder Druck im Gesicht, die eine zusätzliche Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) erforderlich machen (¹²Bachert, et al., 2021).

CRS geht einher mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, der Schlafqualität und der Produktivität (⁹Stuck, et al., 2018). Bei jahre- bzw. jahrzehntelangen Verläufen bedeutet dies eine erhebliche Beeinträchtigung. Vor allem der Geruchs- und Geschmacksverlust stellen eine starke Beeinträchtigung dar (¹³Fokkens, et al., 2019). Die CRSwNP geht einher mit einer Störung der sozialen Beziehungen, Isolation, vermindertem Genuss bei der Nahrungsaufnahme, Sicherheitsrisiken, Depression und erhöhter Mortalität (¹⁴Tsetsos, et al., 2020). Eine Studie zeigte eine vergleichbare Verminderung der Lebensqualität wie „Krebs, Asthma oder Rheuma“. Eine andere Studie zeigte stärkere Beeinträchtigung im Alltag und mehr körperliche Schmerzen als bei Angina pectoris, Rückenschmerzen, COPD oder Herzinsuffizienz (⁹Stuck, et al., 2018).

Bei der CRS sind die Befunde häufig weniger charakteristisch bzw. weniger stark ausgeprägt als bei der akuten Rhinosinusitis und müssen von einem pathologischen Befund in der Rhinoskopie / nasalen Endoskopie oder in einem bildgebenden Verfahren der Nasennebenhöhlen bestätigt werden. Die Polypen sind endoskopisch beidseits sichtbar im mittleren Meatus (⁴Fokkens, et al., 2020). Die Nasenendoskopie ist hierbei sensitiver bei der Detektion von Nasenpolypen als die anteriore Rhinoskopie (⁹Stuck, et al., 2018). Als derzeit bestes Verfahren zur Darstellung des Nebenhöhlensystems hat sich die hochauflösende Computertomographie (CT) etabliert. Zur Beurteilung des Nebenhöhlensystems insbesondere zur OP-Planung sollten Schnittbilder in allen drei Ebenen (axial, coronar, sagittal) vorliegen. Diese können aus einem einzigen Datensatz berechnet werden. Bei der CT muss jedoch insbesondere in Anbetracht der Gutartigkeit der Erkrankung auf die Strahlenexposition geachtet werden. Die Untersuchung ist deshalb in low-dose-Technik durchzuführen, je nach Gerätetechnik und Untersuchungsprotokoll ist bei einer typischen Untersuchung von 10 cm Länge mit einer effektiven Dosis von 0,03 - 0,15 mSv zu rechnen (⁹Stuck, et al., 2018).

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der CRSwNP-Erkrankung hängt von der zugrunde liegenden inflammatorischen Reaktion ab. Im Vergleich zu Patienten mit nicht-eosinophilen Nasenpolypen weisen Patienten mit eosinophilen Nasenpolypen eine längere Krankheitsdauer, eine höhere Eosinophilenzahl im Blut, einen höheren Immunglobulin E (IgE)-Spiegel im Blut, einen höheren Lund-Kennedy- und Lund-Mackay-Score sowie einen höheren Symptomscore auf (⁶Sun, et al., 2017).

Der Spontanverlauf zeigt subjektive Besserungen nach 4 Wochen bei nur 25% der Patienten. Allerdings änderten sich objektive Parameter kaum (⁹Stuck, et al., 2018). Eine CRS bedeutet damit bei bisweilen bei jahre- bzw. lebenslangen Verläufen erhebliche Beeinträchtigungen.

Bei Patienten mit CRSwNP kommt es nach chirurgischen Eingriffen zudem häufig zu einem Rezidiv der Symptome und der Nasenpolypen (¹⁵DeConde, et al., 2017; ¹⁶Loftus, et al., 2020). Es ist bekannt, dass bei Patienten mit erhöhten Eosinophilen die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Behandlung bis zu dreimal höher ist. Eine Studie berichtete über ein postoperatives Rezidiv von 81,8% bzw. 25% bei Patienten mit und ohne erhöhte Eosinophilen Spiegel (¹⁷Tosun, et al., 2010; ¹⁸Brescia, et al., 2016). Darüber hinaus ist der Zeitraum, in dem Patienten mit

rezidivierenden CRSwNP krankheitsfrei sind, bei eosinophilen Nasenpolypen deutlich kürzer als bei nicht-eosinophilen Nasenpolypen (¹⁸Brescia, et al., 2016).

Komorbiditäten

Bis zu 70% der Patienten haben begleitend Asthma bronchiale (¹³Fokkens, et al., 2019). Bis zu 90% der Patienten mit schwerem Asthma haben CRSwNP. Denn bei beiden Erkrankungen liegt eine Typ-2-Inflammation zugrunde. Eine gleichzeitige CRSwNP besteht bei 51 bis 78% der Patienten mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (¹⁹Trivioli, et al., 2020). Die Polypen rezidivieren typischerweise nach chirurgischer Intervention.

Charakterisierung der Zielpopulation

Mepolizumab (Nucala) ist gemäß Fachinformation 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 (²⁰EMA, 2021). Die Größe der Zielpopulation wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf bei der chronischen Rhinosinuitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Patienten, bei denen CRSwNP diagnostiziert wird, leiden unter einer anhaltenden chronischen Inflammation der Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhaut und weisen bilaterale Nasenpolypen auf (⁴Fokkens, et al., 2020). Die Symptome von CRSwNP sind für die Patienten sehr belastend (Abschnitt 3.1.1). Viele dieser Patienten sind nicht in der Lage, eine ausreichende Krankheitskontrolle zu erreichen, und der chronische Charakter der Erkrankung führt zu erheblichen, negativen Langzeitfolgen für die Patienten (²¹Langdon, et al., 2016). So müssen sich Patienten mit unkontrolliertem CRSwNP einer kontinuierlichen medizinischen Behandlung und/oder wiederholten chirurgischen Eingriffen unterziehen, was die Lebensqualität der Patienten verschlechtert (¹⁷Tosun, et al., 2010;²²Hunter, et al., 2018;²³Philpott, et al., 2015).

Therapieziel bei der CRSwNP ist es, Krankheitskontrolle zu erreichen und zu erhalten, mit minimalem Bedarf an Medikation, wenig Nebenwirkungen und wenig chirurgischen Eingriffen

(¹³Fokkens, et al., 2019). Die Rezidivrate und der Steroidbedarf sind Marker für die Krankheitskontrolle.

Im Folgenden werden die Limitationen der aktuell verfügbaren Therapien adressiert, die für die Behandlung der CRSwNP zum Einsatz kommen:

Salzlösungen

Salzlösungen werden in Form von Nasentropfen, - spray oder Spülungen zur symptomatischen Behandlung der chronischen Rhinosinusitis empfohlen (⁹Stuck, et al., 2018). Sie sollen durch Verbesserung der mukoziliären Clearance, Verengung von Gefäßen und Abschwellen der Schleimhaut die Symptome der CRS bessern. Die Datenqualität ist allerdings sehr begrenzt. Hyperosmolare Lösungen, die hochvolumig mit niedrigem Druck appliziert werden sind wohl die wirksamste Applikationsform. Es fehlen detailliertere Studien zur Dauer, Häufigkeit bzw. Frequenz und Applikationsmodus der Anwendung. Bei Verwendung von Nasenduschen besteht die Gefahr einer rekurrenten Infektion bei mikrobieller Besiedelung des Spülgefäßes, in circa der Hälfte der Fälle mit *Staphylococcus aureus*. Die Zugabe von Xylitol, Natriumhyaluronat oder Xyloglucan könnte einen positiven Effekt haben (¹³Fokkens, et al., 2019).

Entsprechend der verfügbaren Evidenz dienen Salzlösungen lediglich der supportiven und symptomatischen Therapie.

Kortikosteroide

Zur Behandlung der CRSwNP werden intranasale und systemische Steroide gegeben.

Intranasale Kortikosteroide (INCS)

Intranasale Kortikosteroide sind die Erstlinientherapie der chronischen Rhinosinusitis (⁹Stuck, et al., 2018). Sie verfügen über eine hohe Bioverfügbarkeit im Zielgewebe (²⁴Rot, et al., 2020). Anwendung finden Triamcinolon, Mometasonfuroat, Budesonid, Dexamethason und Hydrocortison (¹³Fokkens, et al., 2019). Sie verbessern die subjektive Symptomatik, verringern die Größe der Nasenpolypen und führen zu einer verringerten Rezidivhäufigkeit von Polypen nach Nasenoperationen (⁹Stuck, et al., 2018). INCS besitzen lokal entzündungshemmende Eigenschaften und wirken antiallergisch (²⁵Cipla, 2019).

Intranasale Kortikosteroide verbessern die allgemeine Lebensqualität. Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ist jedoch geringer als die klinische Relevanzschwelle. Intranasale Steroide führen auch zu einer Verbesserung bei den Symptomscores. Für Mometasonfuroat konnte eine Besserung der nasalen Sekretion und der Nasenatmungsbehinderung im Vergleich zu Placebo gezeigt werden (⁹Stuck, et al., 2018). Der Effekt ist vergleichbar zwischen OP-naiven und postoperativen Patienten. Sie werden insgesamt gut vertragen, die Rate von Nasenblutungen (Epistaxis) ist aber erhöht (¹³Fokkens, et al., 2019). Außerdem kommt es zu Irritationen, Niesen, Brennen, Trockenheit in der Nase

und Kratzen im Rachen (²⁴Rot, et al., 2020). Kortikosteroidfreisetzende Stents haben einen geringen Einfluss auf die nasale Obstruktion aber reduzieren signifikant die postoperative Rezidivrate (¹³Fokkens, et al., 2019). Glukokortikoide wirken in der nasalen Mukosa besser als in den Polypen direkt (²⁶Campbell, 2018). Einige Polypen sind resistent gegenüber Glukokortikoiden.

Entsprechend der verfügbaren Evidenz sind INCS zur lokalen Behandlung von Symptomen geeignet. Sie wirken jedoch nicht der CRSwNP zugrundeliegenden systemischen Inflammation entgegen.

Systemische Kortikosteroide (SCS)

Kurzzeitige systemische Kortikosteroid-Gaben erfolgen sehr oft (¹³Fokkens, et al., 2019). Die systemische Anwendung von Glukokortikoiden kann allein oral oder zusätzlich zur topischen Gabe erfolgen (⁹Stuck, et al., 2018). Die alleinige orale Gabe von Glukokortikoiden über zwei oder drei Wochen bei CRSwNP verbessert die subjektive Sinusitis-spezifische Lebensqualität und die Schwere der Erkrankung gemessen anhand der Ausprägung der Symptome. Die Größe der Polypen verringert sich im Rahmen der oralen Therapie mit einer höheren Effektstärke als durch die topische Therapie alleine. Diese Wirkung war nach 10 bzw. 26 Wochen nach der Therapie nur noch in verringertem Ausmaß nachweisbar und ist demnach zeitlich sehr begrenzt. Symptome können nur wenige Wochen nach Absetzen der SCS-Gabe erneut auftreten. Eine zusätzliche orale Glukokortikoid-Gabe bessert die Größe der Nasenpolypen stärker als die topische Gabe allein. Es existiert kein Konsens bezüglich der Dosierung und der notwendigen Dauer der Anwendung (²⁶Campbell, 2018). Ein häufig durchgeführtes Dosierungsregime ist jedoch 0,5-1 mg/kg/KG Prednisolonäquivalent für 5-14 Tage (²⁷Winblad, et al., 2017).

Zu den Nebenwirkungen zählen Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, gastrointestinale Beschwerden, aber auch avaskuläre Nekrose und in seltenen Fällen fatale Varizella-Zoster-Virus-Infektionen bei immunkompromittierten Patienten (¹³Fokkens, et al., 2019). Selbst die kurzzeitige Gabe von SCS kann bereits mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein. Es besteht u. a. die Gefahr einer Sepsis, einer venösen Thromboembolie und von Frakturen (¹²Bachert, et al., 2021). Zahlreiche Studien legen eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Erhaltungsdosis und Nebenwirkungsrate nahe (²⁸Chung, et al., 2020). So steigt das Risiko gegenüber keiner OCS-Gabe bei <5mg auf 1,48, bei 5-10 mg auf 2,19 und bei >10 mg auf 2,34. Des Weiteren ist auch die kumulierte Dosis relevant für das Risiko.

Entsprechend der verfügbaren Evidenz können SCS nur kurzzeitig Symptome lindern. Aufgrund der schweren Nebenwirkungen sollte jede einzelne SCS-Gabe vermieden werden.

Antibiotika

Intermittierende Antibiotikagabe ist bei chronischer Rhinosinusitis weit verbreitet (⁴Fokkens, et al., 2020). Aber auch langfristige Gaben kommen vor. Daten existieren für Doxycyclin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Ciprofloxacin und Clarithromycin. Im Vergleich zu Placebo zeigte Doxycyclin nach 2 Wochen eine Verbesserung des Postnasalen-Drip-

Symptomscores, aber hatte keinen Einfluss auf die nasale Obstruktion, nasalen Ausfluss oder Geruchsverlust. Für den Zeitraum von 3 Monaten konnte eine geringe Reduzierung der Polypengröße gezeigt werden.

Aufgrund des Vorhandenseins nur weniger Studien und der geringen Qualität der Studien ist der Stellenwert einer Antibiotikatherapie bei CRSwNP unklar. Die lokale Gabe von Antibiotika ist unwirksam.

Operationen:

Die Behandlung der CRSwNP erfolgt zunächst konservativ. Eine chirurgische Intervention wird bei Patienten in Erwägung gezogen, die auf die medikamentöse Therapie nicht ausreichend ansprechen (²⁹Rivero, et al., 2017). Die Indikation zur endonasalen Operation der Nasennebenhöhlen erfolgt in einer Zusammenschau aus der Krankengeschichte mit dem aktuellen Beschwerdebild in Verbindung mit den Befunden von Rhinoskopie, Endoskopie und einer adäquaten Bildgebung (CT oder DVT, ggf. MRT) (⁹Stuck, et al., 2018). Hieraus wird auf Grund der individuellen Ausprägung der Erkrankung und Anatomie eine individuell adaptierte OP-Strategie entwickelt. Chirurgische Interventionen sollten berücksichtigt werden, wenn ein Patient mehr als 21 Tage oder 3 Zyklen mit mindestens 6 Tagen systemische Glukokortikoide benötigt, um die Erkrankung zu stabilisieren (²⁶Campbell, 2018). Des Weiteren sollte eine Operation erwogen werden, wenn eine Therapie mit INCS über 3 Monate nicht ausreichend ist (¹²Bachert, et al., 2021). Eine Operation sollte auch in Erwägung gezogen werden, wenn die Symptome nicht mit Glukokortikoiden kontrolliert werden können (¹¹Hopkins, 2019).

Ziel der Operation ist es, die Last mit entzündetem Gewebe zu reduzieren, die Obstruktion zu verbessern und die Wirkung der lokalen Pharmakotherapie zu verbessern (³⁰Kim, et al., 2020). Standard in der operativen Behandlung der Nasennebenhöhlen ist derzeit die endoskopische endonasale Chirurgie (⁹Stuck, et al., 2018). Der Eingriff erfolgt in Allgemeinanästhesie als total intravenöse Anästhesie (TIVA) (³¹Weber, 2015). Die überwiegende Mehrzahl der Eingriffe erfolgt über eine stationäre Behandlung. Das Konzept der funktionellen endoskopischen Nasennebenhöhlenchirurgie fußt auf den Arbeiten von Messerklinger, nach dem Störungen der mukoziliären Clearance und Engstellen in der ostiomeatalen Einheit als Ursache der CRS gesehen werden. Bei der seit vielen Jahren bekannten und etablierten konventionellen funktionelle endoskopische Sinuschirurgie (FESS) geht es darum, entzündliche Erkrankung von Kiefer-, Stirnhöhle und vorderem Siebbein durch die Resektion anatomischer und/oder entzündlicher Störfaktoren in der ostiomeatalen Einheit unter Erhalt der marginalen Schleimhaut zu behandeln und eine radikale, umfassende Operation zu vermeiden. Die FESS ist Goldstandard der chirurgischen Therapie der chronischen Rhinosinusitis. Das Ausmaß der Operation ist allerdings variabel, die differierenden Konzepte sind nicht evidenzbasiert. Aktuelle Konzepte heben darauf ab, dass:

- 1) entzündungsaktive Zellen und Gewebsanteile („inflammatory load“, Polyposis mit den basal lokalisierten T-Zellen, Biofilm, Schleimretention mit proinflammatorischen Zytokinen, veränderte Knochenareale) vollständig entfernt werden sollten, um bessere Therapieergebnisse zu erzielen,

- 2) der operative Eingriff bei ausgeprägter CRS die Voraussetzungen schaffen soll, um eine lokale antiinflammatorische Therapie zu ermöglichen,
- 3) beim Vorliegen irreversibler Schleimhauterkrankungen und definitiv gestörter mukoziliärer Clearance ein radikaleres operatives Vorgehen mit Entfernung der irreversibel erkrankten Schleimhaut und Anlegen großer Drainageöffnungen notwendig ist.

Hieraus resultiert ein operatives Konzept, bei stärker ausgeprägter Erkrankung (trotz maximaler medikamentöser Therapie hoher CT-Score nach Lund-Mackay bzw. Kennedy, eosinophile CRS (eCRS), Asthma bronchiale, Analgetika-Intoleranz, Rezidivsituation) größere Zugänge anzulegen (Kieferhöhle: maximale Kieferhöhlenfensterung über den mittleren Nasengang, ggf. Varianten der medialen Maxillektomie, Fossa-canina-Zugang; Stirnhöhle: Typ III), damit letztlich eine einheitliche Höhle ohne relevante Trennwände anzulegen, die einer lokalen antiinflammatorischen Therapie zugänglich ist. Polypen sollten konsequent und bis auf die Basalmembran entfernt werden, da die Eosinophilen an der Basis des Polypen sitzen und verbleibende Polypenreste CD8-positive Memoryzellen enthalten (³¹Weber, 2015).

In 7–9% der Fälle muss mit stärkeren perioperativen Blutungen gerechnet werden. Bei ambulanter Durchführung sinunasaler Operationen bei ausgewählten Patienten kam es zu einer ungeplanten stationären Aufnahme in 0,8–2,65% bzw. zu einer Inanspruchnahme des ärztlichen Notdienstes in 5%. Es kommt zu 0,5–1% schweren und 5–7% leichten operativen Komplikationen (³¹Weber, 2015).

Systemisches Kortison präoperativ kann in entsprechender Dosierung die Operationsbedingungen bei CRSwNP verbessern. Eine prä- und postoperative Kortisontherapie mit 30 mg Prednisolon bewirkte eine verbesserte Wundheilung und ein besseres endoskopisches Bild sowie weniger Symptome über mindestens 6 Monate postoperativ (³¹Weber, 2015).

Bei umfangreicheren Operationen, Schädelbasiseingriffen und Risikofaktoren für Infektionen ist eine perioperative Antibiotikagabe sinnvoll bzw. individuell hinsichtlich ihrer Notwendigkeit zu prüfen (³¹Weber, 2015).

Die Nachbehandlung nach endonasaler Nasennebenhöhlenoperation ist integraler Bestandteil der Operation und besteht aus instrumenteller Reinigung, physikalischer Wundbehandlung (Nasenspülung, Okklusion), lokaler und systemischer medikamentöser Behandlung. Bei stärker ausgeprägter chronischer Rhinosinusitis stellt eine postoperative systemische medikamentöse Therapie mit Antibiotika und/oder Kortison eine Therapieoption dar, die häufig in Anspruch genommen wird. Eine 2-wöchige Antibiotikagabe konnte eine beschleunigte Wundheilung mit verminderter Krustenbildung und Nasensekretion bewirken (³¹Weber, 2015).

Die Gabe von INCS wird nach der Operation fortgeführt (¹¹Hopkins, 2019).

Der chirurgische Eingriff selbst zielt nicht auf die zugrunde liegende Inflammation ab, aufgrund derer es bei CRSwNP-Patienten, die sich einer Operation unterziehen, häufig zu einem

Wiederauftreten von Nasenpolypen kommt (¹⁵DeConde, et al., 2017;³²Busse, et al., 2019). Eine Studie zeigte zudem, dass etwa 60–70% der Patienten noch bis zu 18 Monate frei von Polypen sind, bis diese nach einem chirurgischen Eingriff wieder auftreten (¹⁵DeConde, et al., 2017). Die Rezidivraten sind mit 20-60% nach 1,5 bis 4 Jahren und 79% nach 12 Jahren sehr hoch (³³Bachert, et al., 2021). Rezidive sind vor allem bei schweren Verläufen mit Asthma und wiederholten Operationen häufig. Hinzu kommt, dass bei chirurgischen Eingriffen erhebliche Komplikationen möglich sind (¹²Bachert, et al., 2021;³⁴Orlandi, et al., 2016).

Zusammenfassend sollte ein chirurgischer Eingriff erst bei Versagen einer konservativen Therapie durchgeführt werden. Hinzu kommt, dass chirurgischer Eingriff nicht auf die zugrunde liegende Inflammation abzielt. Zudem sind die Rezidivraten hoch und es können erhebliche Komplikationen auftreten.

Biologika

Omalizumab

Bei der CRSwNP kommt es zu einer deutlichen lokalen Produktion von IgE, so dass die Inflammation durch eine Aktivierung der Mastzellen aufrechterhalten wird (⁴Fokkens, et al., 2020). Omalizumab ist ein Anti-IgE monoklonaler IgG-Antikörper, der freie IgE im Serum bindet, so dass es nicht mehr an den Rezeptoren der Zelloberfläche wirken kann, damit Mastzellen und Basophile nicht aktiviert werden und nicht degranulieren (³⁵Kariyawasam, 2019). Dies bewirkt eine reduzierte Aktivität von Histamin, Leukotrienen und anderen proinflammatorischen Mediatoren (³⁶Wang, et al., 2019). Omalizumab (Xolair) wird als Zusatztherapie zu INCS zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP angewendet, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird (³⁷Novartis, 2020). Nachteilig ist ein variables und komplexes Dosierungsschema.

Dupilumab

IL-4 und IL-13 sind wichtige Mediatoren bei der Typ-2-Inflammation (⁴Fokkens, et al., 2020). IL-4 und IL-13 nutzen dieselben Rezeptoren und Signalwege. Beide beeinflussen die IgE-Synthese, die Aktivierung der Eosinophilen, die Mukusekretion und das Geweberemodelling in den Atemwegen. IL-4 ist ein wichtiger Differenzierungsfaktor. Es unterstützt die T-Zell-Entwicklung zu den TH-2-Zellen und damit die TH-2-Inflammation. IL-4 induziert auch die Produktion von Typ-2-assoziierten Zytokinen und Chemokinen wie IL-5, IL-9, IL-13, TARC und Eotaxin. Bei B-Zellen sind IL-4 und IL-13 primär verantwortlich für die Produktion von IgG. Dupilumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den IL-4-Rezeptor bindet und damit den IL-4- / IL-13-Signalweg unterbindet. Dupilumab (Dupixent) ist zugelassen als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann (³⁸Sanofi, 2021). Dupilumab muss alle zwei Wochen gegeben werden.

Mepolizumab adressiert den therapeutischen Bedarf für Patienten mit CRSwNP

Im Gegensatz zur Typ-1 und Typ-3 Inflammation spricht die CRSwNP mit Typ-2-Inflammation weniger gut auf die konventionellen Behandlungsmethoden an - mit entsprechend hohen Rezidivraten^(4Fokkens, et al., 2020). Die bisher verfügbare konventionelle medikamentöse und operative Therapie der CRSwNP ist oft wenig wirksam, gerade bei schweren Formen^(35Kariyawasam, 2019). Die Behandlung von Patienten mit CRSwNP, die nicht ausreichend auf die lokale Therapie und Operationen ansprechen ist eine Herausforderung^(30Kim, et al., 2020). In der klinischen Praxis werden mehr Steroide eingesetzt, als nach den Leitlinien empfohlen wird^(13Fokkens, et al., 2019). Eine Heilung ist nicht möglich und ein bedeutender Anteil der Patienten bleibt schlecht kontrolliert und bedarf wiederholter chirurgischer Eingriffe^(35Kariyawasam, 2019). Wiederholte Operationen und Steroidgaben sind aber ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für die Patienten^(33Bachert, et al., 2021). Sogar die kurzzeitige Gabe von systemischen Steroiden birgt die Gefahr einer Sepsis, einer venösen Thromboembolie und von Frakturen. Aufgrund der Chronizität der CRSwNP und der Rezidive trotz medikamentöser Therapie und operativen Eingriffen besteht der Bedarf für gezielte Therapien, die die bei der CRSwNP zugrunde liegende Inflammation beeinflussen. Aufgrund der gemeinsamen Pathogenese sind Biologika zur Behandlung des schweren Asthmas ein vielversprechender Ansatzpunkt auch für die CRSwNP^(30Kim, et al., 2020). Sie sind eine neue therapeutische Option, wenn mit Steroiden oder chirurgischen Eingriffen keine Krankheitskontrolle erreicht werden kann^(39Vanderhaegen, et al., 2021).

Mepolizumab grenzt sich bereits durch seinen Wirkmechanismus von bestehenden Therapieoptionen ab. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1, Kappa), der mit hoher Affinität und Spezifität an humanes Interleukin-5 (IL-5) bindet^(20EMA, 2021). IL-5 ist das wichtigste Zytokin für Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von Eosinophilen. Mepolizumab hemmt die Bioaktivität von IL-5 mit einer Potenz im nanomolaren Bereich, indem es die Bindung von IL-5 an die Alpha-Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes auf der Zelloberfläche von Eosinophilen verhindert. Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen vermindert^(20EMA, 2021). Mepolizumab erfordert keine Dosisberechnung auf der Grundlage des Körpergewichts oder der Eosinophilenzahl und wird als feste subkutane Dosis von 100 mg alle 4 Wochen verabreicht und kann durch den Patienten selbst verabreicht werden^(20EMA, 2021).

Mepolizumab setzt im Gegensatz zu den bereits zur Verfügung stehenden Biologika Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper) und Dupilumab (Anti-IL-4/IL13-Antikörper) an dem entscheidenden Schlüsselenzym der bei der CRSwNP zugrunde liegenden Inflammation IL-5 an. Mepolizumab hat im Gegensatz zu Omalizumab ein einfaches Dosierungsschema und ist mit einer Gabe von alle 4 Wochen komfortabler als die zweiwöchige Gabe bei Dupilumab.

In einem umfangreichen klinischem Entwicklungsprogramm zur Behandlung des schweren Asthmas wurde bereits seine sehr gute Verträglichkeit auch über einen langen Zeitpunkt und unter Alltagsbedingungen gezeigt (⁴⁰Bel, et al., 2014;⁴¹Ortega, et al., 2014;⁴²Khurana, et al., 2019;⁴³Harrison, et al., 2020). In zwei Phase-II-Studien (¹²Bachert, et al., 2021;⁴⁴Gevaert, et al., 2011) mit Patienten mit CRSwNP sowie in drei Studien mit Patienten mit schwerem Asthma und CRSwNP als weiterer Diagnose (⁴¹Ortega, et al., 2014;⁴⁵Pavord, et al., 2012;⁴⁶Liu, et al., 2017;⁴⁷Chupp, et al., 2017;⁴⁸Laidlaw, et al., 2019) konnte bereits die Wirksamkeit und die sehr gute Verträglichkeit von Mepolizumab bei Patienten mit CRSwNP gesehen werden. Darüber hinaus bestätigte sich erneut das bereits aus 41 klinischen Studien, die bei mehr als 4.000 Patienten in zahlreichen eosinophilen Indikationen durchgeführt wurden, bekannte sehr gute Sicherheitsprofil von Mepolizumab (⁴⁹Roufousse, et al., 2020;⁵⁰GSK, 2021).

Bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrollierter CRSwNP verringert Mepolizumab im Vergleich zur Standardbehandlung das Risiko wiederholter chirurgischer Eingriffe und einer systemischen Steroidbehandlung und verbessert gleichzeitig die stark belastenden Symptome der Nasennebenhöhlen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erheblich (siehe Modul 4).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Mepolizumab (Nucala) ist indiziert 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. (²⁰EMA, 2021).

Veröffentlichte Daten zur Epidemiologie der CRSwNP

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 (⁵¹Beule, 2015) wurden Daten zur Epidemiologie der CRS zusammengefasst. Die in der Arbeit vorgestellten Studien zur Epidemiologie der CRSwNP weltweit sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst. Des Weiteren wurden noch drei weitere Studien identifiziert, die nicht in der Übersichtsarbeit vorgestellt wurden.

Tabelle 3-1: Überblick veröffentlichter Daten zur Epidemiologie von CRSwNP weltweit

Region	Land	Autor	Jahr	Personenzahl ^a	Prävalenz [95% KI] ^b	Methodik
Europa	UK	Benson et al.	2021	33.107 (NP- Kohorte)	0,48%	Retrospektive Analyse (CPRD Datenbank)
	Finnland	Hedman et al.	1999	4.300	4,3% [2,8; 5,8]	Fragebogen
	Schweden	Johansson et al.	2003	1.387	2,7% [1,9; 3,5]	Nasenendoskopie und Fragebogen
	Frank- reich	Klossek et al.	2005	10.033	2,11% [1,83; 2,39]	Fragebogen
	Dänemark	Lange et al.	2013	3.397	4% [2,2; 4,9]	Nasenendoskopie und Fragebogen
Nord- amerika	USA	Palmer et al.	2019	10.336	1,1%	Fragebogen
		Settipane et al.	1977	4.986 (Patienten mit Asthma/ Rhinitis)	4,2%	Retrospektive Analyse
		Benson et al.	2021	119.357 (NP- Kohorte)	0,19% [0,16; 0,21]	Retrospektive Analyse (Clinformatics Data Mart)
Asien	Korea	Min et al.	1996	9.069	0,5%	Nasenendoskopie und Fragebogen
		Cho et al.	2010	4.930	2,53%	Nasenendoskopie und Interview

a: Anzahl der Personen in spezifizierter Kohorte oder Gesamtkohorte der Studie
b: Angabe von maximal zwei Nachkommastellen
*KI: Konfidenzintervall; NP: Nasenpolypen; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; UK: Vereinigtes
Königreich, USA: Vereinigte Staaten von Amerika*
*Quelle: (Eigene Darstellung in Anlehnung an ⁷Benson, et al., 2021; ⁵¹Beule, 2015; ⁵²Benson, 2021; ⁵³Lange, et
al., 2013; ⁵⁴Palmer, et al., 2019)*

In Europa haben fünf Studien die Prävalenz von CRSwNP untersucht.

Die Studie von Benson et al. wurde in Großbritannien über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren, 2008 – 2018, durchgeführt. Die Prävalenz der CRSwNP entspricht gemäß der Studie 0,48% (⁵²Benson, 2021).

In der von Hedman et al. im Jahr 1999 in Finnland durchgeführten Studie wurde eine postalische Fragebogenerhebung an einer bevölkerungsbezogenen Zufallsstichprobe (N=4.300, Rücklaufquote von 73%) erwachsener Frauen und Männer im Alter von 18 bis 65 Jahren durchgeführt. Die Teilnehmer wurden unter anderem zur Prävalenz von Nasenpolypen befragt. Im Ergebnis zeigt die Studie für Nasenpolypen eine Prävalenz von 4,3% (95% KI: [2,8; 5,8]) (⁸Hedman, et al., 1999).

Ziel der finnischen Studie war es, die Prävalenz von Asthma zu ermitteln. Die Ermittlung der Prävalenz von Nasenpolypen fand lediglich mithilfe der Frage, ob Nasenpolypen in der Nase des Patienten gefunden wurden, statt. Dabei blieb die Dauer, Symptomatik und der Schweregrad der Erkrankung unberücksichtigt. Es wurde keine nasale Untersuchung durchgeführt und somit konnte die Diagnose nicht bestätigt werden. Aufgrund des Fokus der Studie auf Asthma wurden verhältnismäßig viele Fragen dazu gestellt. Bei Asthma liegt oftmals eine CRSwNP Komorbidität vor. Eine Übertragung der Schätzung der Prävalenz von Nasenpolypen auf die Bevölkerung in Deutschland ist aufgrund des Fokus der Studie daher nur begrenzt möglich. Aufgrund der methodischen Limitationen und dadurch, dass die Studie bereits über 20 Jahre zurückliegt eignet sie sich nur eingeschränkt als Quelle für die Prävalenz von CRSwNP in Deutschland (⁸Hedman, et al., 1999).

Eine Zufallsstichprobe von 1.900 Probanden im Alter von über 20 Jahren wurde im Jahr 2000 zu klinischen Untersuchungen eingeladen, die Fragen zu Rhinitis, Asthma und Analgetikaintoleranz sowie eine Untersuchung mittels Nasenendoskopie umfassten. In der Studie von Johansson et al. wurden insgesamt 1.387 Freiwillige (73% der Stichprobe) untersucht. Die Prävalenz von Nasenpolypen betrug 2,7% (95% KI: [1,9; 3,5]) und Polypen traten häufiger bei Männern (2,2 zu 1), älteren Menschen (5% bei ≥ 60 Jahren) und Asthmatikern auf (⁵⁵Johansson, et al., 2003).

Klossek et al. screenen 2002 in Frankreich insgesamt 10.033 Probanden (≥ 18 Jahre). In der Studie wurden persönliche Interviews durchgeführt. Für Patienten mit diagnostizierten Nasenpolypen wurde ein zweiter Fragebogen eingesetzt, der darauf abzielte, die Charakteristika der Patienten in Bezug auf die klinische Bewertung und die Krankheitsgeschichte zu identifizieren und Daten über ihr diagnostisches, medizinisches und chirurgisches Management zu sammeln. Die Kontrollgruppe bestand aus Personen ohne Nasenpolypen, die hinsichtlich des Geschlechtes und Alters mit der nasalen Polypen-Gruppe übereinstimmte. Die Prävalenz der nasalen Polypen betrug 2,11% (95% KI: [1,83; 2,39]). Die Patienten mit Nasenpolypen (N=212; 45% Männer) waren im Durchschnitt $49,4 \pm 17,6$ Jahre alt. Es wurde keine geschlechtsspezifische Präponderanz beobachtet, aber die Nasenpolypen nahmen tendenziell mit steigendem Alter zu (⁵⁶Klossek, et al., 2005).

Von den 212 Patienten, die in der Studienpopulation als Patienten mit vorliegenden Nasenpolypen identifiziert wurden, haben 145 Patienten vorher einen Arzt konsultiert. Bei nur 18,6% dieser 145 Patienten wurden die Nasenpolypen von einem Arzt diagnostiziert. Die Diagnose lag im Durchschnitt bereits 13,5 Jahre zurück. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Erkrankung von Ärzten unterdiagnostiziert wird. Der in der Studie verwendete Fragebogen wies eine hohe Sensitivität und Spezifität (90%) auf. Dennoch kann es durch Falsch-Positive und Falsch-Negative Ergebnisse zu Verzerrungen kommen (⁵⁶Klossek, et al., 2005).

Als Teil einer transeuropäischen Studie wurden bei Lange et al. ausgewählte Teilnehmer eines Fragebogens zu einer klinischen Untersuchung eingeladen. Subjektive Symptome (>12 Wochen) und Rhinoskopie wurden für die klinische Diagnose der chronischen Rhinosinusitis herangezogen. Insgesamt füllten 3.397 Personen den postalischen Fragebogen

aus. An der klinischen Nachuntersuchung nahmen davon wiederum insgesamt 366 Personen teil. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 47,9 Jahre. Die Prävalenz der CRSwNP in Dänemark betrug in der Studie 4% (95% KI: [2,2; 4,9]) (⁵³Lange, et al., 2013).

In der Studie erfüllten von den 28 Personen, die unter Polypen litten, 6 nicht die Kriterien für CRS, da sie wenige oder keine Symptome hatten. Die ermittelte Prävalenz ergibt sich in der Studie demnach aus CRSwNP Patienten und Patienten mit Nasenpolypen. Eine Übertragung der ermittelten Prävalenz auf die deutsche Bevölkerung ist daher nur eingeschränkt möglich (⁵³Lange, et al., 2013).

Aus Nordamerika sind drei Studien zur Prävalenz von CRSwNP bekannt.

Ziel der Studie von Palmer et al. war die Charakterisierung der CRS-Symptome, der Krankheitslast und der Patientencharakteristika. Die Querschnittsbefragung fand unter Verwendung einer Stichprobe von 10.336 US-Erwachsenen, von 2014 bis 2015, statt. Die Prävalenz von CRSwNP liegt laut der Studie bei 1,1%. Konfidenzintervalle wurden nicht berichtet. Die Studie ergab zudem, dass die Befragten, die über CRS-Symptome berichteten und bei denen nicht bereits bekannt war, dass sie Nasenpolypen haben, meist eher schwere (70%) als mäßige (30%) Symptome hatten. Trotz umfangreicher Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen betrachteten die meisten Patienten ihren Zustand als schwer und berichteten über eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und Funktionsfähigkeit (⁵⁴Palmer, et al., 2019).

Die identifizierten Fälle basieren auf dem Vorhandensein von Symptomen und umfassen keine objektiven Nachweise für die Krankheit, wie z. B. eine Nasenendoskopie. Daher entspricht die untersuchte Population, obwohl sie die berichteten Symptome und deren Folgen aufweist, möglicherweise nicht genau der Populationen, die bei der Verwendung von Symptom- als auch von objektiven Kriterien ermittelt worden wäre. Schließlich wurde die Anforderung für das Vorliegen der Krankheit auf andauernde Symptome über einen Zeitraum von acht Wochen festgelegt, während die S2k-Leitlinie anhaltende Symptome von über 12 Wochen definiert hat. Die ermittelte Prävalenz könnte daher überschätzt sein (⁵⁴Palmer, et al., 2019).

Settipane et al. haben 1977 in den USA Daten von Patienten mit Asthma und Rhinitis analysiert. Die Häufigkeit von Nasenpolypen in der Gesamtpopulation von 4.986 Personen betrug 4,2%, in der Gruppe der Asthmapatienten betrug die Prävalenz 6,7% und in der Gruppe der Rhinitis-Patienten 2,2%. Von den insgesamt 211 Patienten mit Nasenpolypen waren etwa gleich viele Männer und Frauen betroffen. Die Häufigkeit von Nasenpolypen nahm mit zunehmendem Alter zu (⁵⁷Settipane, et al., 1977).

Aufgrund der fehlenden Aktualität der Studie ist diese nur eingeschränkt geeignet, um auf die Prävalenz von CRSwNP in der deutschen Bevölkerung zu schließen (⁵⁷Settipane, et al., 1977).

Benson et al. führten in den USA eine retrospektive Kohortenstudie durch. Das Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von Nasenpolypen im Jahr 2018 unter privat versicherten Erwachsenen in den USA zu schätzen. Berücksichtigt wurden medizinische sowie

pharmazeutische Ansprüche und Einschreibungsinformationen aus einer US-amerikanischen Datenbank für Krankenversicherungsansprüche (30/06/2007 - 31/03/2019). Die Prävalenz von Nasenpolypen war bei Männern höher. Stratifiziert nach Altersgruppen, war die geschlechtsstandardisierte Prävalenz in der Altersgruppe 65-74 Jahre am höchsten, gefolgt von 45-64 Jahren. Die CRSwNP-Prävalenz betrug 0,19% (⁷Benson, et al., 2021).

Im asiatischen Raum wurden zwei weitere Studien zur Prävalenz von CRSwNP durchgeführt.

Im Jahr 1991 wurde in der Studie von Min et al. eine landesweite Umfrage über die Prävalenz und Risikofaktoren der chronischen Sinusitis in Südkorea durchgeführt. Zur Schätzung wurden eine Kranken- und Familienanamnese sowie eine physische Untersuchung herangezogen. Insgesamt wurden 9.069 Personen untersucht. Die Gesamtprävalenz der Sinusitis lag bei 0,5%. Konfidenzintervalle wurden nicht berichtet (⁵⁸Min, et al., 1996).

Cho et al. untersuchten Daten aus dem Jahr 2008. Die Querschnitterhebungen (N=4.930) umfasste einen Teil der Bevölkerung Südkoreas. In der Studie führte ein Feldforschungsteam, bestehend aus einem Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Arzt, Krankenschwestern und Interviewern, Befragungen und körperliche Untersuchungen durch. Die Prävalenz von Nasenpolypen unter 4.078 Teilnehmern betrug 2,53%. Es wurden keine Geschlechtsunterschiede festgestellt. Die Prävalenz stieg mit dem Alter an, mit der höchsten Prävalenz von 5,36% bei Personen in den Sechzigern (⁵⁹Cho, et al., 2010).

Insgesamt eignen sich die vorgestellten Studien nicht oder nur eingeschränkt für die Übertragung der Prävalenz von CRSwNP auf die deutsche Bevölkerung. Keine der Studien wurde in Deutschland, bzw. mit einer deutschen Studienpopulation durchgeführt.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrollierter schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)

Um die derzeitige Anzahl der Patienten in der Zielpopulation adäquat abzubilden, führte GSK eine Kassendatenanalyse (Auswertung von Abrechnungsdaten Gesetzlicher Krankenkassen) zur Untersuchung der Prävalenz von unzureichend kontrollierter schwerer CRSwNP in Kooperation mit Ingress-Health durch. Mithilfe der Analyse wird im vorliegenden Dossier die Größe der Zielpopulation bestimmt.

Kassendatenanalyse

Datengrundlage

Die Grundlage für die Kassendatenanalyse bildet ein anonymisierter Falldatensatz der deutschen Krankenkasse 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 (⁶⁰Ingress, 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 AOK PLUS Patienten und anderen deutscher Regionen ist aufgrund einheitlicher

Regelungen im Gesundheitswesen, Datenerfassungsanforderungen und Zugang zu Gesundheitsressourcen nicht zu rechnen. Um einen etwaigen Unterschied zwischen den AOK PLUS Patienten und der Gesamtbevölkerung Deutschlands zu berücksichtigen, wurde das Alter und Geschlecht auf Grundlage der KM 6-Statistik und basierend auf der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes in Deutschland angepasst (⁶¹BMG, 2019; ⁶²Destatis, 2020). Der Datensatz enthält anonymisierte, patientenbezogene Informationen über Verordnungen, ambulante und stationäre Diagnosen, Behandlungen sowie zugehörigen Kosten, welcher eine longitudinale Betrachtung der Versicherten ermöglicht.

Vorgehen zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von CRSwNP

Ziel der Kassendatenanalyse war es die Prävalenz und Inzidenz von schweren CRSwNP-Fällen bei Erwachsenen, die im Jahr 2019 in Deutschland INCS eingenommen haben und deren Krankheitskontrolle unzureichend ist, unter Verwendung der Daten von 2015 bis 2019, zu schätzen.

Zur Herleitung einer für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz relevanten Studienpopulation wurde ein stufenweises Vorgehen angewendet, welches in Abschnitt 3.2.4 detailliert erläutert wird. Dazu wurde in der ersten Stufe eine Basis-Kohorte der Kassendatenanalyse definiert. Die Basis-Kohorte ergab sich aus den Patienten die folgende drei Einschlusskriterien erfüllten. Erstens wurden nur die Patienten berücksichtigt die über den gesamten Untersuchungszeitraum (01.01.2015 bis 31.12.2019) ununterbrochen bei der Krankenkasse versichert waren. Zweitens musste für die Patienten im Untersuchungszeitraum eine CRSwNP-Diagnose vorliegen. Drittens wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ersten CRSwNP-Diagnose mindestens 18 Jahre oder älter waren.

Zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz wurde insbesondere auf Angaben der International Classification of Diseases (ICD)-10-Kodierung zurückgegriffen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass in den deutschen Falldaten kein spezifischer ICD-10-Code für CRSwNP existiert. Dennoch existieren zwei ICD-10-Kodierungen, die auf eine CRSwNP schließen können. J33, welcher den Nasenpolypen entspricht und J32, welcher einer chronischen Sinusitis entspricht. J32 allein wird vornehmlich für die Kodierung von CRS ohne Nasenpolypen (CRSsNP) verwendet.

Im Rahmen der Studie wurde J33 als Hauptdiagnosecode herangezogen. Es wurden jedoch auch Patienten mit einer primären J32-Diagnose eingeschlossen, sofern eine sekundäre J33-Diagnose vorlag. Eine bestätigte CRSwNP Diagnose lag demnach bei Patienten vor, deren Diagnose der Arzt wie folgt dokumentierte:

- mindestens zwei bestätigte ambulante CRSwNP-Diagnosen durch einen HNO-Facharzt (Fachgruppenschlüssel: 19 & 20) in zwei verschiedenen Quartalen innerhalb von 12 Monaten (M2Q-Kriterien)

- und/oder mindestens eine haupt- oder primärstationäre CRSwNP-Diagnose im gesamten Studienzeitraum (01.01.2015 bis 31.12.2019)
- und/oder mindestens eine stationäre Nasenpolypen-Nebendiagnose, wenn die chronische Sinusitis die Hauptdiagnose ist

Die Prävalenz der CRSwNP wird mithilfe der bewährten M2Q-Kriterien abgeleitet, da es sich bei CRSwNP um eine chronische Erkrankung handelt. Innerhalb der AOK PLUS Daten wird das genaue Datum der Diagnosestellung erfasst. Durch die Beobachtung von gesicherten ambulanten Diagnosen in mindestens zwei verschiedenen Quartalen innerhalb von 12 Monaten wird die Validität der ambulanten CRSwNP-Diagnosen bekräftigt, indem dadurch Patienten ausgeschlossen werden, die im ambulanten Bereich fälschlicherweise mit CRSwNP diagnostiziert wurden. Diese Vorgehensweise stimmt mit der Methodik bei der Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) der Krankenkassen überein (⁶³BfArM, 2021). Die Sicherheit einer stationären Hauptdiagnose kann als ausreichend angesehen werden. Stationäre Nebendiagnosen folgen der gleichen Herangehensweise wie ambulante Diagnosen (M2Q).

Neben der Prävalenz wurde auch die Inzidenz abgeleitet. Dafür wurde ein Washout-Zeitraum festgelegt, der mindestens 12 Monate (01.01.2015 bis 31.12.2015) betragen musste. In diesem Zeitraum durfte keine CRSwNP Diagnose gestellt worden sein. Zwischen dem 01.01.2016 und 31.12.2019 wurden daraufhin nur die Patienten als inzidente Fälle erfasst, die in diesem Zeitraum erstmals mit CRSwNP von einem Arzt diagnostiziert wurden.

Auf Basis dieser Berechnungen wurde eine Hochrechnung auf die GKV-Versicherten und auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands vorgenommen, sodass die Prävalenz und Inzidenzrate der Gesamterkrankung CRSwNP ermittelt werden konnte. Grundlage für die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ist die Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes (⁶⁴Destatis, 2019). Da ein Großteil der Studienpopulation über 65 Jahre alt ist, wurde zusätzlich die KM 6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen, da dieser Datensatz eine granulare Aufschlüsselung bis zum Alter von 80 Jahren vornimmt (u. a. 65 bis 70, 70 bis 75, 75 bis 80, 80 und älter) (⁶¹BMG, 2019). Die Präzision der Altersgrenzen gewährleistet die höchstmögliche Qualität der Extrapolation auf die Gesamtbevölkerung sowie auf die GKV-Population. Da die Studie nur erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) einschließt und diese in der Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen in der KM 6-Statistik erfasst sind, wurden zusätzlich die Mikrozensus-Daten 2019 für die deutsche Gesamtbevölkerung verwendet. Beide Datensätze basieren auf derselben Datengrundlage, wobei aus den Mikrozensus-Daten 2019 Daten für jedes Alter hervorgehen (⁶⁵Destatis, 2020). Deshalb wurden die Daten des Mikrozensus-Daten 2019 herangezogen, um die Gewichtung der 18- und 19-Jährigen innerhalb der Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen der KM 6-Statistik herzuleiten und eine höchstmögliche Qualität der Extrapolation der 18- und 19-Jährigen auf die Gesamtbevölkerung und die GKV-Population zu ermöglichen. Unsicherheiten der Schätzungen wurden unter Angabe eines 95% Konfidenzintervalls mitberücksichtigt (⁶⁶Fay, et al., 1997).

Tabelle 3-2 stellt die Prävalenz und Inzidenz der gesicherten CRSwNP-Diagnose bei erwachsenen Patienten für das Jahr 2019 auf Basis der Kassendatenanalyse dar.

Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz der gesicherten CRSwNP-Diagnose bei erwachsenen Patienten (≥ 20 Jahre) für das Jahr 2019 auf Basis der Kassendatenanalyse

	Anzahl Personen in Datenbank	Gesicherte CRSwNP- Diagnose		
		Versicherte AOK PLUS (%)	Hochrechnung: Versicherte GKV ^a (%) [95% KI]	Hochrechnung: Bevölkerung DE ^{a, b} (%) [95% KI]
Prävalenz	1.963.524	6.939 (0,353%)	195.157 (0,325%) [194.294; 196.023]	222.192 (0,328%) [221.272; 223.116]
Inzidenz		1.138 (0,058%)	34.283 (0,057%) [33.920; 34.645]	42.805 (0,063%) [42.396; 43.207]

a: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95%-Konfidenzintervalls (KI).
b: Prozentangaben basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes, die insgesamt 69.488.809 Erwachsenen zum Stichtag vom 31.12.2019 ausweisen (⁶²Destatis, 2020).
 CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall
 Quelle: Auswertung anhand der Ingress-Datenbank (⁶⁰Ingress, 2021; ⁶⁷Starry, et al., 2021; ⁶⁸GSK, 2021)

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden

Die Prävalenz zeigt sowohl alters- als auch geschlechtsspezifische Unterschiede. Dies wird in Abbildung 3-2 deutlich. Dort wird die 5-Jahres-Prävalenz zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2019 der gesicherten CRSwNP-Diagnose differenziert nach Geschlecht und Altersgruppen dargestellt. So steigt die Prävalenz insbesondere bei Männern ab der Altersgruppe 50-55 Jahren an. Am höchsten ist die Prävalenz in beiden Altersgruppen zwischen 55-60 Jahren.

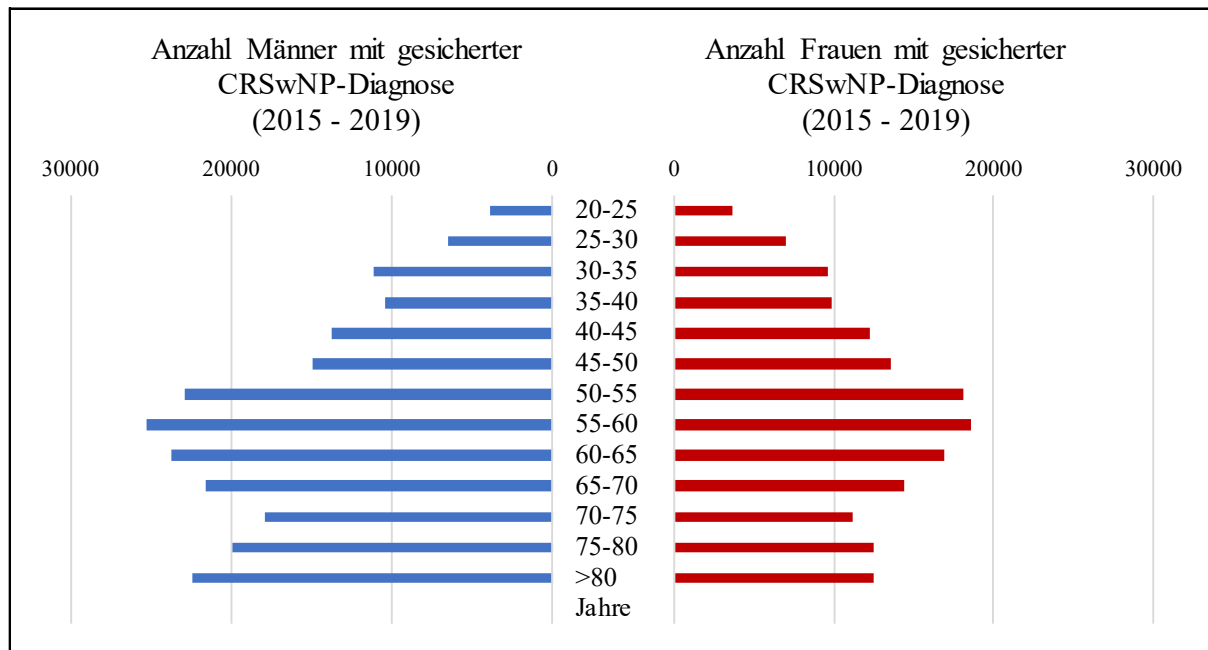


Abbildung 3-2: Gesamtanzahl von Frauen und Männern (≥ 20 Jahre) mit einer gesicherten CRSwNP-Diagnose zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2019 innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands (⁶⁰Ingress, 2021).

Diese Tendenz spiegelt sich auch in der Literatur wider. Darin zeigt sich eine Dominanz der Erkrankung bei erwachsenen Männern gegenüber Frauen, die von 2:1 bis 4:1 reicht (¹⁰El Banhawy, et al., 2016). Vor dem dritten Lebensjahrzehnt sind Nasenpolypen eher selten. Sie treten in der Regel zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf, wobei das Durchschnittsalter des Beginns 42 Jahre ist. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz von Nasenpolypen, die höchste Inzidenz findet sich zwischen 60 und 70 Jahren (¹⁰El Banhawy, et al., 2016; ¹¹Hopkins, 2019).

Angaben zu Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Die vorangegangenen Angaben zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz unterliegen Unsicherheiten. Dazu gehört der auf fünf Jahre begrenzte Untersuchungszeitraum der Kassendatenanalyse. Eine durchschnittliche CRSwNP Erkrankung dauert in etwa elf Jahre (siehe Modul 4.3.1.2.1), demzufolge ist die Berücksichtigung einer vollumfassenden Krankheitsgeschichte nicht möglich. Um etwaige Unsicherheiten in der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz zu quantifizieren, wird ein 95% Konfidenzintervall angegeben.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für wesentliche Änderungen der Prävalenz- und Inzidenzraten in dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Mepolizumab liegen keine belastbaren Hinweise vor. Darauf lassen die Ergebnisse der durchgeführten Kassendatenanalyse schließen. Dabei wurde die 5-Jahresprävalenz der gesicherten CRSwNP-Diagnose bei Erwachsenen (≥ 20 Jahre) zwischen 01.01.2015 und 31.12.2019 erfasst. Es zeigt sich, dass nach einem Anstieg der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von 2015 (0,196%) auf 2016 (0,238%), 2017 (0,322%) und 2018 (0,342%), die Prävalenz in 2019 wieder auf 0,328% sinkt. Alle Angaben zur 5-Jahresprävalenz sind in Tabelle 3-5 enthalten.

Tabelle 3-3: 5-Jahresprävalenz der gesicherten CRSwNP-Diagnose bei Erwachsenen (≥ 20 Jahre) zwischen 01.01.2015 und 31.12.2019

Jahr(e)	Anzahl Personen in Datenbank	Gesicherte CRSwNP- Diagnose		
		Versicherte AOK PLUS (%)	Hochrechnung: Versicherte GKV ^a (%) [95% KI]	Hochrechnung: Bevölkerung DE ^{a, b} (%) [95% KI]
2015	2.099.877	4.409 (0,210%)	113.817 (0,195%) [113.159; 114.480]	131.423 (0,196%) [130.715; 132.134]
2016	2.062.774	5.260 (0,255%)	139.421 (0,237%) [138.692; 140.154]	160.348 (0,238%) [159.566; 161.134]
2017	2.030.388	6.944 (0,342%)	190.183 (0,320%) [189.332; 191.038]	217.591 (0,322%) [216.680; 218.506]
2018	1.996.760	7.245 (0,363%)	203.128 (0,339%) [202.248; 204.012]	231.346 (0,342%) [230.407; 232.289]
2019	1.963.524	6.939 (0,353%)	195.157 (0,325%) [194.294; 196.023]	222.192 (0,328%) [221.272; 223.116]
Gesamt (2015 - 2019)	-	11.479 (0,585%)	328.743 (0,548%) [327.624; 329.865]	374.115 (0,551%) [372.921; 375.312]

a: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95% Konfidenzintervalls (KI).
b: Prozentangaben basieren auf der Gesamtbevölkerung Deutschlands für die einzelnen Jahre zwischen 2015 und 2019⁽⁶⁰⁾Ingress, 2021).
 CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall
 Quelle: Auswertung anhand der Ingress-Datenbank⁽⁶⁰⁾Ingress, 2021;⁽⁶⁷⁾Starry, et al., 2021;⁽⁶⁸⁾GSK, 2021)

Zudem wird aus der folgenden Abbildung graphisch ersichtlich, wie sich die Prävalenz zwischen den Jahren von 2017 und 2019 tendenziell auf einem gleichbleibenden Niveau befindet. In Abbildung 3-2 ist die Prävalenz der gesicherten CRSwNP-Diagnose zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2019 innerhalb der AOK PLUS dargestellt. Dabei zeigt sich zudem, dass die Prävalenz in jedem untersuchten Jahr bei Männern höher lag als bei Frauen.

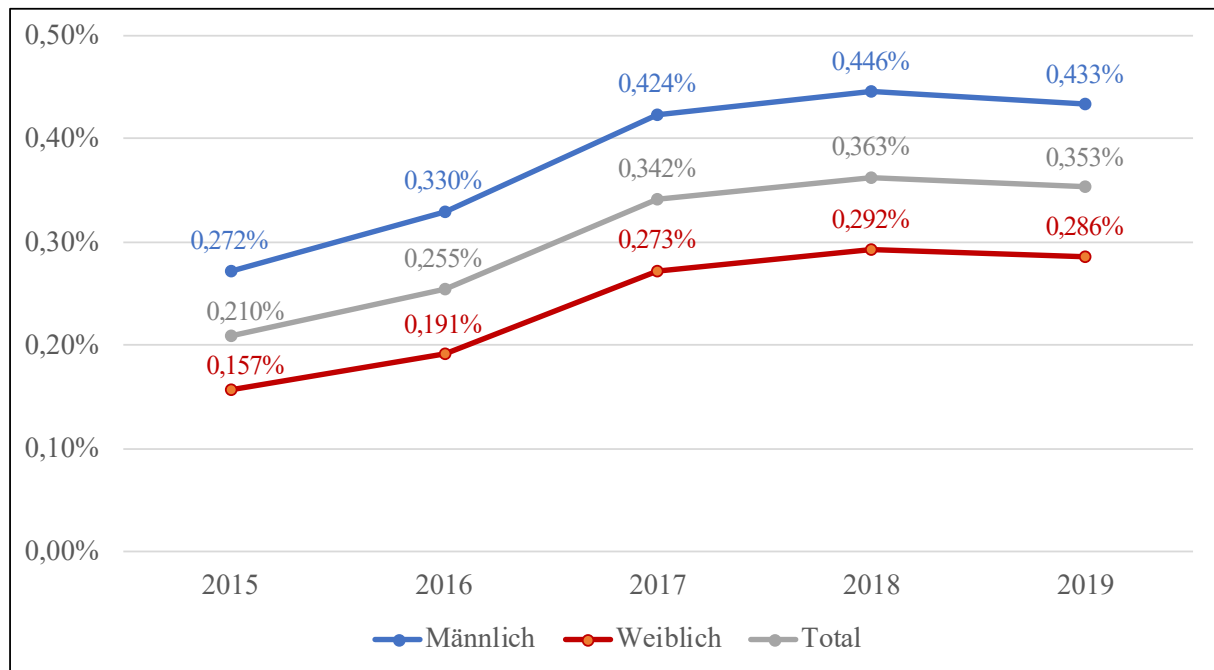


Abbildung 3-3: Prävalenz von CRSwNP zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2019 innerhalb der AOK PLUS (⁶⁰Ingress, 2021)

Es wird demnach davon ausgegangen, dass die Prävalenz der CRSwNP in Deutschland in den kommenden Jahren eher gleichbleibend sein wird und sich eine Änderung innerhalb der nächsten Jahre nur auf eine veränderte Gesamtbevölkerung zurückführen lässt.

Die Angaben zur Prävalenz der Patienten ≥ 18 Jahre mit CRSwNP wurden daher, basierend auf der vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2020 bis 2026 prognostiziert und in Tabelle 3-4 dargestellt (⁶⁴Destatis, 2019).

Die Bevölkerungsgröße basiert dabei auf den Hauptvarianten eins bis drei, die vom Statistischen Bundesamt zur Berechnung der Bevölkerungsentwicklung verwendet werden. Die Varianten ergeben sich aus unterschiedlichen Annahmen bezüglich der erwartenden Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos. Aus den minimalen und maximalen Werten der verschiedenen Varianten pro Jahr ergibt sich eine Spanne, die mit der Prävalenz der CRSwNP multipliziert wurde (⁶⁰Ingress, 2021; ⁶⁷Starry, et al., 2021). In den kommenden Jahren sind in der Bevölkerungsentwicklung nur geringe Schwankungen zu erwarten. Das führt dazu, dass auch die Anzahl der erwachsenen CRSwNP Patienten in Deutschland auf einem gleichbleibenden Niveau bleibt.

Eine Annahme der Krankheitsentwicklung über mehrere Jahre hinweg ist grundsätzlich mit Unsicherheiten verbunden. Die vorliegende Herleitung stellt die bestmögliche Annäherung an die Entwicklung der Krankheitshäufigkeit über die Zeit dar.

Tabelle 3-4: Veränderung der Anzahl prävalenter CRSwNP Patienten basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Erwachsene Bevölkerung DE ^a	Prävalenz GKV in % ^b	Patientenzahl GKV ^c	Prävalenz DE in % ^d	Patientenzahl Bevölkerung DE ^e
2020	69.606.000 - 69.656.000	0,325	199.978 - 200.122	0,328	228.308 - 228.472
2021	69.669.000 - 69.700.000	0,325	200.159 - 200.248	0,328	228.514 - 228.616
2022	69.719.000 - 69.722.000	0,325	200.303 - 200.311	0,328	228.678 - 228.688
2023	69.706.000 - 69.750.000	0,325	200.265 - 200.392	0,328	228.636 - 228.780
2024	69.656.000 - 69.760.000	0,325	200.122 - 200.420	0,328	228.472 - 228.813
2025	69.598.000 - 69.780.000	0,325	199.955 - 200.478	0,328	228.281 - 228.878
2026	69.524.000 - 69.800.000	0,325	199.742 - 200.535	0,328	228.039 - 228.944

a: ≥ 18 Jahre, die Spanne ergibt sich aus den Hauptvarianten 1 ("Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo"), 2 ("Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung und Wanderungssaldo"), 3 ("Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei hohem Wanderungssaldo") der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (⁶⁴Destatis, 2019)
b: Die Prävalenz ergibt sich aus der 12-Monats-Prävalenz der für dieses Dossier durchgeführten Kassendatenanalyse; gerundet auf drei Nachkommastellen (siehe auch Tabelle 3-2) (⁶⁰Ingress, 2021)
c: Dargestellt ist die Anzahl der Patienten der GKV für CRSwNP als Gesamterkrankung. Dabei wird angenommen, dass der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung Deutschlands aus dem Jahr 2019 (ca. 88,4%) in den kommenden Jahren gleichbleibt (⁶⁰Ingress, 2021, siehe auch Tabelle 3-6).
d: gerundet auf drei Nachkommastellen
e: Dargestellt ist die Anzahl der Patienten der Gesamtbevölkerung für CRSwNP als Gesamterkrankung. DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall
Quelle: Auswertung anhand der Ingress-Datenbank (⁶⁰Ingress, 2021, ⁶⁷Starry, et al., 2021, ⁶⁸GSK, 2021)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mepolizumab (Nucala)	13.028 - 13.034	11.332 – 11.337

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Mepolizumab (Nucala) ist indiziert als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrollierter schwerer CRSwNP (²⁰EMA, 2021).

Die für die Auswertung relevante Patientenpopulation zur Bestimmung der Zielpopulation von Mepolizumab in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf Patienten die zum Zeitpunkt der ersten CRSwNP-Diagnose mindestens 18 Jahre oder älter waren, im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2019 durchgängig versichert waren und im Untersuchungszeitraum eine CRSwNP-Diagnose erhalten haben. Zusätzlich zu den Stammdaten wie Alter und Geschlecht der Patienten wurden vor allem Angaben zur Diagnose sowie zur Arzneimittelversorgung und zu operativen Eingriffen mit einbezogen.

Um die für das Dossier relevante Zielpopulation zu bestimmen wurde ein vierstufiges Vorgehen herangezogen. In Abbildung 3-4 sowie in Tabelle 3-6 ist das Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation dargestellt und wird im Folgenden detailliert erläutert.

Basierend auf den ermittelten absoluten Häufigkeiten der Erkrankung erfolgte für jede der vier Stufen eine Extrapolation der Daten auf die GKV-Versicherten sowie auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands. Die Hochrechnung der Anzahl prävalenter GKV-Versicherter erfolgte mithilfe der Angaben der Versicherten in der GKV basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (⁶¹BMG, 2019). Zur Hochrechnung der Patientenzahl auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands wurden die Daten des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.12.2019 herangezogen (⁶²Destatis, 2020). Dabei erfolgte in beiden Fällen die Extrapolation unter Berücksichtigung der Alters- und Geschlechtsverteilung (⁶⁰Ingress, 2021). Aus der Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2019 ergibt sich demnach ein Anteil von ca. 88,4% an der Gesamtbevölkerung Deutschlands (siehe Tabelle 3-6).

Unsicherheiten der Schätzungen wurden unter Angabe eines 95% Konfidenzintervalls einbezogen (⁶⁶Fay, et al., 1997). Die folgende Tabelle 3-6 stellt die Größe der Gesamtpopulationen in 2019 dar, die zur Extrapolation der Anzahl der Patienten der AOK Plus in den Stufen 1 bis 4 des stufenweisen Vorgehens zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen wurden.

Tabelle 3-6: Basis der Extrapolation der Kassendaten auf die GKV-Population >18 Jahre sowie die Gesamtbevölkerung Deutschlands >18 Jahre

Population	Versicherte AOK Plus in 2019 ^a	Versicherte GKV in 2019 ^b	Bevölkerung DE in 2019 ^c
Männlich	920.809	29.181.010	34.007.179
Weiblich	1.076.998	32.310.593	35.481.630
Gesamt	1.997.807	61.491.603	69.488.809

a: AOK Plus Population >18 Jahre, die über den gesamten Untersuchungszeitraum (01.01.2015 bis 31.12.2019) ununterbrochen bei der Krankenkasse versichert waren (⁶⁰Ingress, 2021)
b: Anzahl der GKV-Population in 2019 >18 Jahre gemäß der KM 6-Statistik (⁶¹BMG, 2019). Für die Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen liegen in der KM 6-Statistik keine aufgeschlüsselten Daten vor. Daher wurde ein Näherungswert geschätzt, indem der Anteil der 18- und 19-Jährigen für die gesamte deutsche Bevölkerung zugrunde gelegt, und dieser Anteil mit der GKV-Gesamtbevölkerung multipliziert wurde (⁶⁰Ingress, 2021). Der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung Deutschlands lag im Jahr 2019 demnach bei ca. 88,4%.
c: Gesamtbevölkerung Deutschlands >18 Jahre gemäß der Daten des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.12.2019 (⁶²Destatis, 2020)
 DE: Deutschland; GSK: Gesetzliche Krankenversicherung
 Quelle: Auswertung anhand der Ingress-Datenbank (⁶⁰Ingress, 2021; ⁶⁷Starry, et al., 2021; ⁶⁸GSK, 2021)

Das stufenweise Vorgehen zur Bestimmung der Zielpopulation wird in der folgenden Abbildung dargestellt. Es gilt zu beachten, dass diese Stufen chronologisch ablaufen müssen, um die gewünschte schwere CRSwNP-Kohorte zu erhalten.

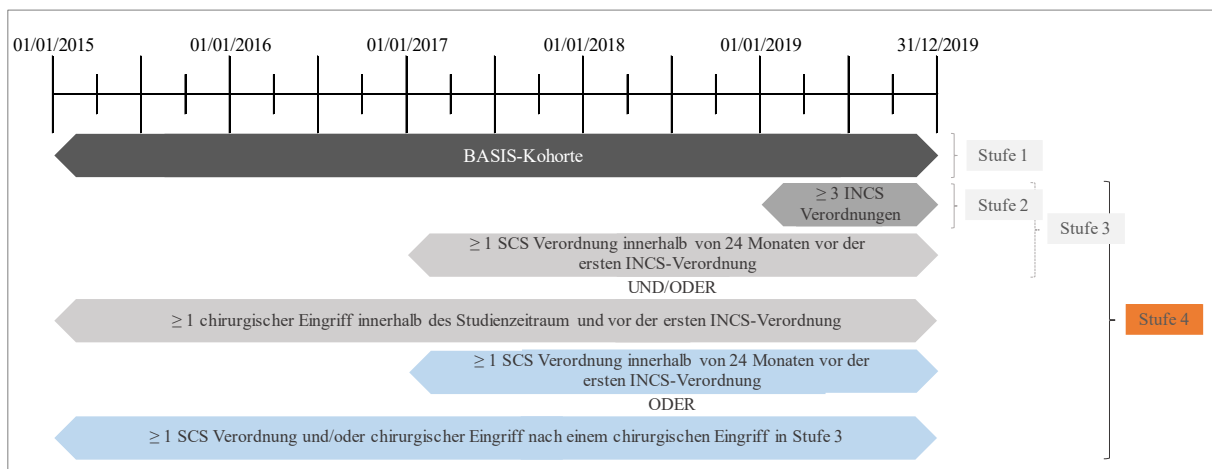


Abbildung 3-4: Stufenweises Vorgehen zur Bestimmung der Prävalenz in der Zielpopulation (⁶⁰Ingress, 2021)

Stufe 1

Basis-Kohorte

Zu Beginn wurden in Stufe 1 alle Patienten erfasst, die die Einschlusskriterien der Basis-Kohorte (erwachsene CRSwNP Patienten, die über den gesamten Untersuchungszeitraum versichert waren) erfüllen und am 01.01.2019 am Leben waren.

- Im Rahmen der Studie wurde J33 als Hauptdiagnosecode herangezogen. Es wurden jedoch auch Patienten mit einer primären J32-Diagnose eingeschlossen, sofern eine sekundäre J33-Diagnose vorlag. Eine bestätigte CRSwNP Diagnose lag demnach bei Patienten vor, deren Diagnose der Arzt wie folgt dokumentierte: mindestens zwei bestätigte ambulante CRSwNP-Diagnosen durch einen HNO-Facharzt (Fachgruppenschlüssel: 19 & 20) in zwei verschiedenen Quartalen innerhalb von 12 Monaten (M2Q-Kriterien)
- und/oder mindestens eine haupt- oder primärstationäre CRSwNP-Diagnose im gesamten Studienzeitraum (01.01.2015 bis 31.12.2019)
- und/oder mindestens eine stationäre Nasenpolypen-Nebendiagnose, wenn die chronische Sinusitis die Hauptdiagnose ist.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ergibt sich eine Patientenzahl von 11.495 in der AOK PLUS, 329.461 [328.340; 330.584] Patienten in der GKV und 374.933 [373.738; 376.131] Patienten in der Gesamtbevölkerung Deutschlands, die eine CRSwNP Diagnose erhalten haben.

Stufe 2

Patienten mit INCS Therapie im Jahr 2019

Im nächsten Schritt wurden alle Patienten aus der Basis-Kohorte (Stufe 1) berücksichtigt, die mindestens drei INCS-Verordnungen im Zeitraum vom 01.01.2019 bis zum 31.12.2019 verordnet bekommen haben.

Bei Mepolizumab (Nucala) handelt es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Zusatztherapie zu INCS (²⁰EMA, 2021). Der geringste, empfohlene Jahresverbrauch an erforderlichen Packungen eines INCS liegt gemäß den Berechnungen in Modul 3.3 bei der Untergrenze der Dosierung von Mometasonfuroat vor ($365 \times 200 \text{ mcg} = 73.000 \text{ mcg} \hat{=} 1.460$ Sprühstöße à 50 mcg). Bei einer kontinuierlichen INCS-Gabe entspricht dieser Verbrauch fünf Packungen, sprich fünf Verordnungen von Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg, PZN: 11715274) pro Jahr. In der vorliegenden Kassendatenanalyse wurde eine weniger restriktive Anzahl an Verordnungen gewählt, in dem lediglich ≥ 3 INCS Verordnungen in Stufe 2 als Annäherung an den tatsächlich ermittelten Verbrauch erforderlich waren. Durch diese konservative Vorgehensweise wurde sichergestellt, dass das festgelegte Kriterium zu

keiner Unterschätzung der Zielpopulation durch restriktiven Ausschluss von Patienten in Stufe 2 führt.

Anhand dieses Kriteriums wurde die in Stufe 1 ermittelte Basis-Kohorte auf das Vorliegen von mindestens drei INCS-Verordnung im Jahr 2019 untersucht. Dabei mussten die einzelnen INCS-Verordnungen jeweils aus dem gleichen Quartal (qgV) wie eine CRSwNP-Diagnose stammen. Der diagnosestellende Hals-Nasen-Ohrenarzt (HNO-Arzt) musste dabei gleichzeitig der verschreibende Arzt sein. Nur durch diese Herangehensweise konnte sichergestellt werden, dass die INCS-Verordnung in Zusammenhang mit der CRSwNP-Diagnose stand.

Die INCS-Verordnung wurde über den dazugehörigen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Code (ATC-Code) für folgende Wirkstoffe definiert:

Intranasale Kortikosteroide

Beclometason (R01AD01; R03BA01)

Flunisolid (R01AD04)

Budesonid (R01AD05; R03BA02)

Betamethason (R01AD06)

Fluticason (R01AD08; R03BA05)

Mometason (R01AD09)

Triamcinolon (R01AD11)

Fluticasonfuroat (R01AD12)

Fluocortin (R01AD21)

Dexamethason (Kombination¹) (R01AD53)

Fluticason (Kombination) (R01AD58)

Ciclesonid (R01AD13)

¹ Intranasales Kortikosteroid in Kombination bedeutet die Kombination von Kortikosteroiden mit Antiinfektiva, Sympathomimetika oder Antihistaminika usw.

Systemische Kortikosteroide

Methylprednisolon (H02AB04)

Paramethason (H02AB05)

Prednisolon (H02AB06)

Prednison (H02AB07)

Triamcinolon (H02AB08)

Hydrocortison (H02AB09)

Cortison (H02AB10)

Betamethason-Depot (H02AB51)

Methylprednisolon-Depot (H02AB54)

Die Zuordnung zum diagnosestellenden HNO-Arzt erfolgte über die pseudonymisierte Arztnummer.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ergibt sich eine Patientenzahl von 1.859 in der AOK PLUS, 51.856 [51.412; 52.304] Patienten in der GKV und 59.302 [58.826; 59.781] Patienten in der Gesamtbevölkerung Deutschlands, die eine CRSwNP Diagnose und mindestens drei INCS-Verordnungen erhalten haben.

Stufe 3

Schwere Fälle

In Stufe 3 werden alle schweren CRSwNP Fälle identifiziert, indem nur solche Patienten berücksichtigt werden, welche SCS einnehmen und/oder bei denen ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. Die Kriterien sind auf das europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) zurückzuführen, da dieses SCS und chirurgische Eingriffe als Behandlungsoptionen für schwere CRSwNP Fälle definiert (⁶⁹Fokkens, et al., 2012).

Zu Stufe 3 zählen demnach alle Patienten mit:

- mindestens einer vorangegangenen Behandlung mit SCS (innerhalb von 24 Monaten vor der ersten INCS-Verordnung in Stufe 2, d. h. von 2017-2019) und/oder mindestens ein chirurgischer Eingriff (innerhalb des Studienzeitraums und vor der ersten INCS-Verordnung in Stufe 2, d. h. von 2015-2019).

Nur die INCS- oder SCS-Verordnungen, die innerhalb desselben Quartals einer ambulanten HNO-fachärztlichen CRSwNP-Diagnose verschrieben wurden, werden berücksichtigt.

Der chirurgische Eingriff musste zudem mindestens vier Quartale vor der letzten CRSwNP-Diagnose innerhalb des Jahres 2019 erfolgen. Der Grund hierfür ist, dass regelmäßige Arztvisiten im Anschluss an chirurgische Eingriffe erforderlich sind (³¹Weber, 2015). Eine Studie zeigte zudem, dass etwa 60–70% der Patienten noch bis zu 18 Monate frei von Polypen sind, bis diese nach einem chirurgischen Eingriff wieder auftreten (¹⁵DeConde, et al., 2017). Insgesamt sind die Rezidivraten sind mit 20-60% nach 1,5 bis 4 Jahren und 79% nach 12 Jahren sehr hoch (³³Bachert, et al., 2021).

Das Kriterium der SCS-Verordnung wurde dabei über den entsprechenden ATC-Code für folgende Wirkstoffe definiert:

Systemische Kortikosteroide

Methylprednisolon (H02AB04)

Paramethason (H02AB05)

Prednisolon (H02AB06)

Prednison (H02AB07)

Triamcinolon (H02AB08)

Hydrocortison (H02AB09)

Cortison (H02AB10)

Betamethason-Depot (H02AB51)

Methylprednisolone-Depot (H02AB54)

Die Zuordnung zum diagnosestellenden HNO-Arzt erfolgte über die pseudonymisierte Arztnummer.

Die für das Kriterium einer Operation verwendeten OPS lauten:

Chirurgischer Eingriff

Ethmoidektomie: Polypenentfernung, Keilbeinhöhle (5-222.20)

Ethmoidektomie, endonasal (Mit Darstellung der Schädelbasis) (5-222.21)

Multiple Nasennebenhöhlen, endonasal (Mit Darstellung der Schädelbasis (endonasale Pansinusoperation)) (5-224.63)

Multiple Nasennebenhöhlen, endonasal (mit Versorgung der Schädelbasis) (5-224.64)

Kombination von mindestens zwei der folgenden Eingriffe (5-221.6, 5-222.2, 5)

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ergibt sich eine Patientenzahl von 630 in der AOK PLUS, 18.085 [17,823; 18,350] Patienten in der GKV und 20.706 [20,426; 20,990] Patienten in der Gesamtbevölkerung Deutschlands, die eine CRSwNP Diagnose erhalten haben und eine vorherige SCS-Verordnung und/oder einen chirurgischen Eingriff hatten.

Stufe 4

Fälle mit unzureichender Kontrolle der Erkrankung

In dieser Stufe werden CRSwNP Patienten identifiziert, die INCS einnehmen und trotz einer vorhergehenden Therapie mit SCS und/oder einem chirurgischen Eingriff eine unzureichende Krankheitskontrolle vorliegt.

Innerhalb der Stufe 4 lassen sich die Patienten untergliedern in:

- Patienten, die eine vorherige SCS-Verordnung und/oder mindestens ein chirurgischer Eingriff (in Stufe 3) und eine anschließende Operation und/oder SCS-Verordnung hatten.

Da Mepolizumab (Nucala) im Anwendungsgebiet für schwere, unzureichend kontrollierte CRSwNP vorgesehen ist (²⁰EMA, 2021), wurden nur die Patienten berücksichtigt, die eine schwere Symptomatik mit unzureichender Krankheitskontrolle aufweisen. Zur Herleitung von schweren Fällen und/oder unzureichend kontrollierten Patienten wurden die Fälle berücksichtigt, die eine weitere Therapieoption in Anspruch nehmen. Gemäß EPOS werden SCS und chirurgische Eingriffe zur Behandlung von schweren CRSwNP-Fällen herangezogen (⁶⁹Fokkens, et al., 2012). Es wird erwartet, dass weitere Therapieoptionen bzw. eine wiederholte Durchführung einer Therapie von Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle in Anspruch genommen werden. Demgegenüber stehen Patienten, die durch eine Langzeitbehandlung mit INCS und vorangegangener SCS und/oder chirurgischem Eingriff eine ausreichende Krankheitskontrolle erlangt haben. Es ist nicht davon auszugehen, dass bei diesen Patienten eine weitere SCS-Therapie oder ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wird. Zur Annäherung an die Patientenpopulation mit inadäquat kontrollierter und schwerer CRSwNP, wurde eine Untergruppe von Patienten aus Stufe 3 betrachtet. Dazu zählen CRSwNP Fälle mit:

- Entweder einer SCS-Verordnung in den Jahren 2017-2019, die bis zum 31.12.2019 mindestens ein zusätzlicher chirurgischer Eingriff oder eine SCS-Verordnung (oder beides) nach den in Stufe 3 verordneten SCS hatten

- oder einer Historie von chirurgischen Eingriffen im Zeitraum 2015 bis 2019, auf die mindestens ein zusätzlicher chirurgischer Eingriff oder eine SCS-Verordnung (oder beides) im Anschluss an den chirurgischen Eingriff in Stufe 3 bis zum 31.12.2019 folgte.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ergibt sich eine Patientenzahl von 395 in der AOK PLUS, 11.329 [11,122; 11,539] Patienten in der GKV und 12.989 [12,768; 13,215] Patienten in der Gesamtbevölkerung Deutschlands, die unter CRSwNP mit unzureichender Krankheitskontrolle leiden.

Die Ergebnisse des vierstufigen Vorgehens zur Bestimmung der Zielpopulation gehen auch aus Tabelle 3-7 hervor.

Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation von Mepolizumab im Anwendungsgebiet CRSwNP auf Basis der Kassendatenanalyse für das Jahr 2019

Stufe	Bezeichnung	Berücksichtigter Zeitraum	Patientenzahl AOK PLUS (%)	Hochrechnung: Patientenzahl GKV (%) [95% KI]	Hochrechnung: Patientenzahl DE (%) [95% KI]
1	Patienten mit CRSwNP (≥ 18 Jahre alt)	2015 - 2019	11495 (0,575%)	329.461 (0,536%) [328.340; 330.584]	374.933 (0,540%) [373.738; 376.131]
2	≥ 3 INCS Verordnungen	2019	1859 (0,093%)	51.856 (0,084%) [51.412; 52.304]	59.302 (0,085%) [58.826; 59.781]
3	Vorherige SCS-Verordnung und/oder chirurgischer Eingriff	2017 - 2019 bzw. 2015 - 2019 ^a	630 (0,032%)	18.085 (0,029%) [17.823; 18.350]	20.706 (0,030%) [20.426; 20.990]
4	Nachfolgender chirurgischer Eingriff oder SCS-Verordnung	2017 - 2019 bzw. 2015 - 2019 ^a	395 (0,020%)	11.329 (0,018%) [11.122; 11.539]	12.989 (0,019%) [12.768; 13.215]
<p><i>a: Der Zeitraum bezieht sich auf die Behandlung (SCS [2017-2019] oder den chirurgischer Eingriff [2015-2019])</i> <i>DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall</i> <i>Quelle: Auswertung anhand der Ingress-Datenbank (⁶⁰Ingress, 2021; ⁶⁷Starry, et al., 2021; ⁶⁸GSK, 2021)</i></p>					

Zur Darstellung der Zielpopulation für das Jahr 2021 wurde das Ergebnis des vierstufigen Verfahrens zur Herleitung der Zielpopulation aus dem Jahr 2019 hochgerechnet. Grundlage für die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ist die Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes (⁶⁴Destatis, 2019). Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation wurde auf Basis der bisher dargestellten Ergebnisse angenommen, dass der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung Deutschlands aus dem Jahr 2019 (ca. 88,4%) in den kommenden Jahren gleichbleibt (⁶⁰Ingress,

2021, siehe auch Tabelle 3-6). Die zugrundeliegende Prävalenz der Zielpopulation geht aus Stufe 4 der Tabelle 3-7 hervor. Demnach liegt die Prävalenz der erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP und Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann in der Gesamtbevölkerung Deutschlands bei 0,019%, in der GKV-Population bei 0,018%. Durch Hochrechnung der Ergebnisse der Kassendatenanalyse für das Jahr 2019 ergibt sich somit für das Jahr 2021 eine Zielpopulation von 13.028 – 13.034 erwachsenen Patienten in der Gesamtbevölkerung Deutschlands. Die Anzahl der Zielpopulation in der GKV beträgt 11.332 – 11.337 für das Jahr 2021. Dies geht auch aus Tabelle 3-8 hervor.

Tabelle 3-8: Hochrechnung der Zielpopulation von Mepolizumab im Anwendungsgebiet CRSwNP auf Basis der Kassendatenanalyse auf das Jahr 2021

Jahr	Erwachsene Bevölkerung DE ^a	Prävalenz GKV in % ^b	Patientenzahl GKV ^c	Prävalenz DE in % ^d	Patientenzahl Bevölkerung DE ^e
2020	69.606.000 - 69.656.000	0,018	11.322 - 11.330	0,019	13.016 - 13.026
2021	69.669.000 - 69.700.000	0,018	11.332 - 11.337	0,019	13.028 - 13.034

a: ≥ 18 Jahre, die Spanne ergibt sich aus den Hauptvarianten 1 ("Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo"), 2 ("Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung und Wanderungssaldo"), 3 ("Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei hohem Wanderungssaldo") der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [Statistisches Bundesamt 2019#Bevölkerung bis 2060]

b: Die Prävalenz ergibt sich aus der 12-Monats-Prävalenz der für dieses Dossier durchgeführten Kassendatenanalyse; gerundet auf drei Nachkommastellen (siehe auch Tabelle 3-2) (⁶⁰Ingress, 2021)

c: Dargestellt ist die Anzahl der Patienten der GKV für die Zielpopulation. Dabei wird angenommen, dass der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung Deutschlands aus dem Jahr 2019 (ca. 88,4%) in den kommenden Jahren gleichbleibt (⁶⁰Ingress, 2021, siehe auch Tabelle 3-6).

d: gerundet auf drei Nachkommastellen

e: Dargestellt ist die Anzahl der Patienten der Zielpopulation

DE: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: (⁶⁸GSK, 2021)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
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.	erheblich	11.332 – 11.337

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Tabelle 3-3 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

- 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.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der GKV liegt bei 11.332 – 11.337.

Weitere Details zu verwendeten Quellen, Annahmen und Kalkulationsschritten sind in Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 dargestellt und begründet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der

Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels diente die aktuelle, für Deutschland gültige evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Darüber hinaus wurden eine orientierende Recherche nach internationalen Leitlinien sowie eine orientierende Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt.

Für die Ermittlung von Prävalenz und Inzidenz der Gesamterkrankung CRSwNP in Deutschland wurde zu Beginn eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die dabei identifizierten internationalen Studien eigneten sich nicht oder nur eingeschränkt für die Übertragung der Prävalenz von CRSwNP auf die deutsche Bevölkerung (⁶⁸GSK, 2021).

Vor diesem Hintergrund beauftragte GSK eine Kassendatenanalyse (Auswertung von Abrechnungsdaten Gesetzlicher Krankenkassen), deren Methodik in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 erläutert wird.

Für die Herleitung der Zielpopulation erfolgte die Extrapolation der Kassendaten zur Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV auf Basis der KM 6-Statistik aus dem Jahr 2019, die durch das Bundesministerium für Gesundheit zur Verfügung gestellt wird (⁶¹BMG, 2019). Die Hochrechnung der Patientenzahlen aus der Kassendatenanalyse auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands wurde mit Hilfe der Daten des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.12.2019 durchgeführt (⁶²Destatis, 2020).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.
2. Tomassen P; Vandeplass 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.
3. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergology International*. 2015; 64(2): 121-30.
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: I-+.
5. Ahern S; Cervin A. Inflammation and endotyping in chronic rhinosinusitis—a paradigm shift. *Medicina*. 2019; 55(4): 95.
6. Sun C; Ouyang H; Luo R. Distinct characteristics of nasal polyps with and without eosinophilia☆. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2017; 83: 66-72.
7. Benson VS; Germain G; Duh MS; Yang S; Silver J. A Real-World Characterization of Nasal Polyp Patient Burden (Approval Draft). 2021 18.01.2021.
8. Hedman J; Kaprio J; Poussa T; Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *International journal of epidemiology*. 1999; 28(4): 717-22.
9. Stuck B; Beule A; Jobst D; Klimek L; Laudien M; Lell M, et al. Leitlinie „Rhinosinusitis“ – Langfassung. *HNO*. 2018; 66(1): 38-74.
10. El Banhawy O; Al Abri R; Khalil Y; Shafy IA; Fayaz F. Update of pathogenesis and management of nasal polyposis. *Menoufia Medical Journal*. 2016; 29(3): 469.

11. Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(1): 55-63.
12. Bachert C; Han JK; Wagenmann M; Hosemann W; Lee SE; Backer V, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021; 147(1): 29-36.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Tosun F; Arslan HH; Karlioglu Y; Deveci MS; Durmaz A. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2010; 119(7): 455-9.
18. Brescia G; Marioni G; Franchella S; Ramacciotti G; Giacomelli L; Marino F, et al. A prospective investigation of predictive parameters for post-surgical recurrences in sinonasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016; 273(3): 655-60.
19. Trivioli G; Terrier B; Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology*. 2020; 59(Supplement_3): iii84-iii94.
20. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.

21. Langdon C; Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *Journal of asthma and allergy*. 2016; 9: 45.
22. Hunter TD; DeConde AS; Manes RP. Disease-related expenditures and revision rates in chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. *Journal of medical economics*. 2018; 21(6): 610-5.
23. Philpott C; Hopkins C; Erskine S; Kumar N; Robertson A; Farboud A, et al. The burden of revision sinonasal surgery in the UK—data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross-sectional study. *BMJ open*. 2015; 5(4): e006680.
24. Rot P; Rapiejko P; Jurkiewicz D. Intranasal steroid therapy—EPOS 2020. *Otolaryngologia Polska*. 2020; 74: 41-9.
25. Cipla. Fachinformation Mometasonfuroat Cipla 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension. 2019 19.06.2019.
26. Campbell RG. Risks and management of long-term corticosteroid use in chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2018; 26(1): 1-7.
27. Winblad L; Larsen CG; Håkansson K; Abrahamsen B; von Buchwald C. The risk of osteoporosis in oral steroid treatment for nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2017; 55(3): 195-201.
28. Chung LP; Upham JW; Bardin PG; Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: a narrative review. *Respirology*. 2020; 25(2): 161-72.
29. Rivero A; Liang J. Anti-IgE and anti-IL5 biologic therapy in the treatment of nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2017; 126(11): 739-47.
30. Kim HJ; Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw*. 2020; 20(3).
31. Weber R. Aktueller Stand der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie. *Laryngo-Rhinotologie*. 2015; 94(S 01): S64-S142.
32. Busse W; Pezalla E. Understanding the Clinical and Economic Burden of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis (CRSwNP) 2019 14.09.2021. Available from:

https://www.jmcp.org/pb-assets/Outserts/19028-JMCP_Regen_CWE_PRINT-1564168454390.pdf.

33. 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.

34. Orlandi RR; Kingdom TT; Hwang PH; Smith TL; Alt JA; Baroody FM, et al., editors. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*; 2016: Wiley Online Library.

35. Kariyawasam HH. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: insights into mechanisms of disease from emerging biological therapies. *Expert review of clinical immunology*. 2019; 15(1): 59-71.

36. Wang C; Zhang L. Use of biologics in chronic sinusitis with nasal polyps. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2019; 19(4): 365-72.

37. Novartis, Novartis Europharm Ltd. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung 2020 28.09.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011781>.

38. Sanofi, Sanofi-Aventis Groupe. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen 2021 22.09.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021745>.

39. Vanderhaegen T; Gengler I; Dendooven A; Chenivresse C; Lefèvre G; Mortuaire G. Eosinophils in the Field of Nasal Polyposis: Towards a Better Understanding of Biologic Therapies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021: 1-13.

40. Bel EH; Wenzel SE; Thompson PJ; Prazma CM; Keene ON; Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England journal of medicine*. 2014; 371(13): 1189-97.

41. Ortega HG; Liu MC; Pavord ID; Brusselle GG; FitzGerald JM; Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(13): 1198-207.

42. Khurana S; Brusselle GG; Bel EH; FitzGerald JM; Masoli M; Korn S, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clinical therapeutics*. 2019; 41(10): 2041-56. e5.

43. Harrison T; Canonica GW; Chupp G; Lee J; Schleich F; Welte T, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *European Respiratory Journal*. 2020; 56(4).
44. Gevaert P; Van Bruaene N; Cattaert T; Van Steen K; Van Zele T; Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 128(5): 989-95. e8.
45. Pavord ID; Korn S; Howarth P; Bleecker ER; Buhl R; Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012; 380(9842): 651-9.
46. Liu MC; Keene ON; Yancey SW; Bratton DJ; Albers FC. Efficacy of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma and nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 139(2): AB8.
47. Chupp GL; Bradford ES; Albers FC; Bratton DJ; Wang-Jairaj J; Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017; 5(5): 390-400.
48. Laidlaw T; Albers F; Bratton D; Bradford E; SG S; Llano sJ, et al. Efficacy of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma and Concomitant Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Meta-analysis of Two Phase III Trials 2019 11.10.2021. Available from: https://www.researchgate.net/publication/335408388_Efficacy_of_Mepolizumab_in_Patients_with_Severe_Eosinophilic_Asthma_and_Concomitant_Aspirin-Exacerbated_Respiratory_Disease_Meta-Analysis_of_Two_Phase_III_Trials.
49. Roufosse F; Kahn J-E; Rothenberg ME; Wardlaw AJ; Klion AD; Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 146(6): 1397-405.
50. GSK, GlaxoSmithKline. GSK receives CHMP positive opinions recommending approval of Nucala (mepolizumab) in three additional eosinophil-driven diseases 2021 17.09.2021. Available from: [https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-receives-chmp-positive-opinions-recommending-approval-of-nucala-mepolizumab-in-three-additional-eosinophil-driven-diseases/#:~:text=GlaxoSmithKline%20\(GSK\)%20plc%20today%20announced,in%20three%20eosinophil%2Ddriven%20diseases%3B](https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-receives-chmp-positive-opinions-recommending-approval-of-nucala-mepolizumab-in-three-additional-eosinophil-driven-diseases/#:~:text=GlaxoSmithKline%20(GSK)%20plc%20today%20announced,in%20three%20eosinophil%2Ddriven%20diseases%3B).

51. Beule A. Epidemiologie der chronischen Rhinosinusitis, ausgewählter Risikofaktoren und Komorbiditäten, und ihre ökonomischen Folgen. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2015;94(S01): S1-S23.
52. Benson V. Real-world characterization of patients with nasal polyps with and without surgery in England. 2021 24.06.2021.
53. Lange B; Holst R; Thilsing T; Baelum J; Kjeldsen A. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. *Clinical Otolaryngology*. 2013; 38(6): 474-80.
54. Palmer JN; Messina JC; Biletch R; Grosel K; Mahmoud RA, editors. A cross-sectional, population-based survey of US adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2019.
55. Johansson L; Åkerlund A; Melén I; Holmberg K; Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2003; 112(7): 625-9.
56. Klossek JM; Neukirch F; Pribil C; Jankowski R; Serrano E; Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005; 60(2): 233-7.
57. Settipane GA; Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis: a review of 6,037 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1977; 59(1): 17-21.
58. Min Y-G; Jung H-W; Kim H; Park S; Yoo K. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 1996; 253(7): 435-9.
59. Cho Y-S; Choi S-H; Park KH; Park HJ; Kim J-W; Moon IJ, et al. Prevalence of otolaryngologic diseases in South Korea: data from the Korea national health and nutrition examination survey 2008. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2010; 3(4): 183.
60. Ingress, Ingress Health. Disease Burden of Patients with Nasal Polyps in Germany: A Claims Database Study (Results Presentation). 2021 26.07.2021.
61. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres) 2019 09.08.2021.

Available from:
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

62. Destatis, Statistisches Bundesamt. Tabelle Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand 2020 06.08.2021. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_tabellen-innen-bevoelkerungsstand.html

63. BfArM, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM - Zweck 2021 12.05.2021. Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/anwendung/zweck/>.

64. Destatis, Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 2019 09.08.2021. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publicationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.

65. Destatis SB. Qualitätsbericht Mikrozensus 2019 2020 12.05.2021. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/mikrozensus-2019.html>.

66. Fay MP; Feuer EJ. Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution. *Statistics in medicine*. 1997; 16(7): 791-801.

67. 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.

68. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Zielpopulation CRSwNP. 2021 27.10.2021.

69. Fokkens WJ; Lund VJ; Mullol J; Bachert C; Alobid I; Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50(1): 1-12.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-5 bis 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	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.	Eine Injektion alle vier Wochen, subkutan	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intranasale Kortikosteroide				
Budesonid (z. B. Aquacort 50 mcg, Budes 64 mcg)	Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen	Ein- bis zweimal täglich, intranasal	365	1
Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)	Behandlung von Nasenpolypen bei erwachsenen Patienten	Ein- bis zweimal täglich, intranasal	365	1
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: Intranasale Kortikosteroide; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus den oben genannten intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat), wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei CRSwNP um eine chronische Erkrankung handelt, erfolgt die Behandlung als Dauertherapie (siehe Modul 3.2.1, 3.2.2).

Zu bewertendes Arzneimittel

Mepolizumab (Nucala 100 mg)

Die empfohlene Dosis für Mepolizumab 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., beträgt 100 mg, subkutan verabreicht, einmal alle vier Wochen. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 mg Mepolizumab. Darüber hinaus ist Mepolizumab als Injektionslösung in einer Fertigspritze (100 mg) und als Injektionslösung im Fertigpen (100 mg) verfügbar (¹EMA, 2021).

Gemäß der Fachinformation ist Mepolizumab für eine Langzeitbehandlung bestimmt. Pro Jahr erfolgen demnach 13 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (¹EMA, 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Intranasale Kortikosteroide

Budesonid (z. B. Budes 64 mcg, Aquacort 50 mcg)

Die empfohlene Anfangsdosis für Budesonid zur Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen beträgt gemäß Fachinformation (z. B. Budes 64 mcg) 256 mcg pro Tag. Die Dosis kann entweder einmal täglich am Morgen angewendet oder in zwei tägliche Gaben, morgens und abends, aufgeteilt werden. Die Empfehlungen reichen bis hin zu einer Dosierung von zweimal täglich 400 mcg (z. B. Aquacort 50 mcg), verabreicht als zwei Einzeldosen (ED), die wiederum in zwei ED in jede Nasenöffnung aufgeteilt werden. Als Erhaltungsdosis sollte die kleinste Dosis gewählt werden, die eine ausreichende Symptomfreiheit garantiert (²Aristo, 2019;³Hexal, 2020).

Da Mepolizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht ausreichend kontrollierter, CRSwNP zugelassen ist, wird davon ausgegangen, dass für die Patienten im Anwendungsgebiet die Höchstdosis an Budesonid angezeigt ist und die empfohlene Anfangsdosis nur in Einzelfällen verabreicht wird.

Bei einer täglichen Gabe von Budesonid erfolgen pro Jahr 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)

Die empfohlene Anfangsdosis für Mometasonfuroat zur Behandlung von Nasenpolypen beträgt gemäß Fachinformation (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg) einmal täglich 200 mcg. Die Dosis verteilt sich auf zwei ED in jede Nasenöffnung. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Dosis auf zweimal täglich zwei ED in jede Nasenöffnung erhöht werden. Die Gesamtdosis

kann somit bis zu 400 mcg betragen. Als Erhaltungsdosis sollte die kleinste Dosis gewählt werden, die eine ausreichende Symptombefreiheit garantiert (⁴Cipla, 2019).

Da Mepolizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht ausreichend kontrollierter, CRSwNP zugelassen ist, wird davon ausgegangen, dass für die Patienten im Anwendungsgebiet die Höchstdosis an Mometasonfuroat angezeigt ist und die empfohlene Anfangsdosis nur in Einzelfällen verabreicht wird.

Bei einer täglichen Gabe von Mometasonfuroat erfolgen pro Jahr 365 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung.

Zur Einordnung der genannten Ergebnisse in die aktuelle Versorgungslandschaft werden im Folgenden die äquivalenten Angaben zu Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation dargestellt.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus eines vergleichbaren Arzneimittels

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Biologika				
Dupilumab (Dupixent 300 mg)	Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Eine Injektion alle zwei Wochen, subkutan	26	1
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; mg: Milligramm				

Die Angaben zum Behandlungsmodus des vergleichbaren Arzneimittels Dupilumab wurde der entsprechenden Fachinformation entnommen.

Biologika

Dupilumab (Dupixent 300 mg)

Die empfohlene Dosis für Dupilumab als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/ oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, beträgt 300 mg, subkutan

verabreicht, einmal alle zwei Wochen. Dupilumab ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze (300 mg) und als Injektionslösung im Fertigpen (300 mg) verfügbar (⁵Sanofi, 2021).

Gemäß der Fachinformation ist Dupilumab für eine Langzeitbehandlung bestimmt. Pro Jahr erfolgen demnach 26 Behandlungen. Die Behandlungsdauer beträgt ein Tag pro Behandlung (⁵Sanofi, 2021).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	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.	Eine Injektion alle vier Wochen, subkutan	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Intranasale Kortikosteroide			
Budesonid (z. B. Aquacort 50 mcg, Budes 64 mcg)	Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen	Ein- bis zweimal täglich, intranasal	365
Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)	Behandlung von Nasenpolypen bei erwachsenen Patienten	Ein- bis zweimal täglich, intranasal	365
<p>CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: Intranasale Kortikosteroide; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>			

Zur Einordnung der genannten Ergebnisse werden im Folgenden die äquivalenten Angaben zu Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation dargestellt.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (vergleichbares Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Biologika			
Dupilumab (Dupixent 300 mg)	Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Eine Injektion alle zwei Wochen, subkutan	26
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; mg: Milligramm			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nuca la 100 mg)	Nucla 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.	13	1x 100 mg = 100 mg	13x 100 mg = 1.300,00 mg (\cong 13 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intranasale Kortikosteroide				
Budesonid (z. B. Aqua cort 50 mcg, Budes 64 mcg)	Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen	365	4x 64 mcg = 256 mcg - 8x 50 mcg = 400 mcg	365x 256 mcg = 93.440 mcg \cong 93,44 mg (\cong 1.460 Sprühstöße à 64 mcg) 365x 400 mcg = 146.000 mcg \cong 146,00 mg (\cong 2.920 Sprühstöße à 50 mcg)
Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)	Behandlung von Nasenpolypen bei erwachsenen Patienten	365	4x 50 mcg = 200 mcg - 8x 50 mcg = 400 mcg	365x 200 mcg = 73.000 mcg \cong 73,00 mg (\cong 1.460 Sprühstöße à 50 mcg) 365x 400 mcg = 146.000 \cong 146,00 mg (\cong 2.920 Sprühstöße à 50 mcg)
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: Intranasale Kortikosteroide; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab wurde den Fachinformationen des Originalherstellers entnommen (¹EMA, 2021).

Die Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Budesonid oder Mometasonfuroat) wurden den Fachinformationen der wirtschaftlichsten Präparate entnommen (²Aristo, 2019;³Hexal, 2020;⁵Sanofi, 2021).

Zur Ermittlung des Jahresverbrauchs pro Patient wurde, im Falle von Dosierungsspannen, jeweils die niedrigste und die höchste tägliche Dosierung für die Indikation des Arzneimittels zur Behandlung von erwachsenen Patienten aus den Fachinformationen berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Mepolizumab (Nucala 100 mg)

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Mepolizumab 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., folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei 13 Behandlungstagen beträgt der jährliche Verbrauch 13 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertiggins à 100 mg und somit insgesamt 1.300,00 mg Mepolizumab pro Jahr (¹EMA, 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Intranasale Kortikosteroide

Budesonid (z. B. Budes 64 mcg, Aquacort 50 mcg)

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Budesonid zur Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 256 mcg Budesonid pro Tag beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 93.440 mcg (\cong 93,44 mg). Bei einer täglichen Gabe von 400 mcg Budesonid pro Tag liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 146.000 mcg (\cong 146,00 mg). Das entspricht 1.460 Sprühstöße à 64 mcg bis 2.920 Sprühstöße à 50 mcg (²Aristo, 2019;³Hexal, 2020).

Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Mometasonfuroat zur Behandlung von Nasenpolypen folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei einer täglichen Gabe von 200 mcg Mometasonfuroat pro Tag beträgt der jährliche Verbrauch pro Patient 73.000 mcg (\cong 73,00 mg). Bei einer täglichen Gabe von 400 mcg Mometasonfuroat pro Tag liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 146.000 mcg (\cong 146,00 mg). Das entspricht 1.460 Sprühstöße à 50 mcg bis 2.920 Sprühstöße à 50 mcg (⁴Cipla, 2019).

Zur Einordnung der genannten Ergebnisse werden im Folgenden die äquivalenten Angaben zu Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation dargestellt.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (vergleichbares Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Biologika				
Dupilumab (Dupixent 300 mg)	Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	26	1x 300 mg = 300 mg	26x 300 mg = 7.800,00 mg (\cong 26 Fertigspritzen/Fertigpens à 300 mg)
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; mg: Milligramm				

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Dupilumab wurden der Fachinformation des Originalherstellers entnommen (⁵Sanofi, 2021).

Biologika

Dupilumab (Dupixent 300 mg)

Entsprechend des in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Behandlungsmodus sowie der daraus folgenden Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ergibt sich für Dupilumab als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/ oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, folgender Jahresverbrauch pro Patient:

Bei 26 Behandlungstagen beträgt der jährliche Verbrauch 26 Fertigspritzen/ Fertigpens à 300 mg und somit insgesamt 7.800,00 mg Dupilumab pro Jahr (⁵Sanofi, 2021).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Mepolizumab (Nuca la 100 mg, 1 St. Injektionslösung in einer Fertigspritze PZN: 15815860)	1.274,38 ^a	1.272,61 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Mepolizumab (Nuca la 100 mg, 3 St. Injektionslösung in einer Fertigspritze PZN: 15815877)	3.731,65 ^a	3.729,88 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Mepolizumab (Nuca la 100 mg, 1 St. Injektionslösung im Fertigpen PZN: 15815831)	1.274,38 ^a	1.272,61 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Mepolizumab (Nuca la 100 mg, 3 St. Injektionslösung im Fertigpen PZN: 15815848)	3.731,65 ^a	3.729,88 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Mepolizumab (Nuca la 100 mg, 1 St. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung PZN: 11329803)	1.274,38 ^a	1.272,61 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Mepolizumab (Nuca la 100 mg, 3 St. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung PZN: 11329849)	3.731,65 ^a	3.729,88 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Intranasale Kortikosteroide		
Budesonid (z. B. Aqua cort 50 mcg, PZN: 3050949)	30,59 ^d	27,27 [1,77 ^b , 1,55 ^c]
Budesonid (z. B. Budes 64 mcg, PZN: 1693399)	26,75 ^d	23,74 [1,77 ^b , 1,24 ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg, PZN: 11715274)	26,06 ^d	23,10 [1,77 ^b , 1,19 ^c]
^a Taxe-Verkaufspreis ^b Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ^c Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 1, Abs. 3a, Abs. 3b ^d Festbetrag Abs.: Absatz; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; St.: Stück		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 15.09.2021 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe® Online 4.0 entnommen (Lauer-Fischer GmbH, 2021). Es werden diejenigen wirtschaftlichsten Produkte berücksichtigt, für die eine Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen mit CRSwNP vorliegt.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung (GKV-SV, et al., 2013) sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (6% bei generischen Substanzen) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10%. Bei festbetragsregelten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Mepolizumab (Nucala 100 mg)

Der Apothekenabgabepreis für Nucala 100 mg, 1 St., PZN: 15815860/ 15815831/ 11329803 beträgt 1.274,38 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei der Preisverhandlung im Jahr 2018 abgelöst. Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 1.272,61 €.

Der Apothekenabgabepreis für Nucala 100 mg, 3St., PZN: 15815877/ 15815848/ 11329849 beträgt 3.731,65 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei der Preisverhandlung im Jahr 2018 abgelöst. Abzüglich des

Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 3.729,88 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Intranasale Kortikosteroide

Budesonid (z. B. Budes 64 mcg, Aquacort 50 mcg)

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Budesonid 50 mcg (z. B. Aquacort 50 mcg, PZN: 3050949) beläuft sich auf 30,59 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (1,55 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 27,27 €.

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Budesonid 64 mcg (z. B. Budes 64 mcg, PZN: 1693399) beläuft sich auf 26,75 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (1,24 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 23,74 €.

Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)

Der Festbetrag für die wirtschaftlichste Packung für Mometasonfuroat 50 mcg (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg, PZN: 11715274) beläuft sich auf 26,06 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (1,19 €) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 23,10 €.

Zur Einordnung der genannten Ergebnisse werden im Folgenden die äquivalenten Angaben zu Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation dargestellt.

Tabelle 3-17: Kosten des vergleichbaren Arzneimittels

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Biologika		
Dupilumab (Dupixent 300 mg, 6 St. Injektionslösung in einer Fertigspritze PZN: 12727291)	4.337,01 ^a	4.090,83 [1,77 ^b , 244,41 ^c]
Dupilumab (Dupixent 300 mg, 6 St. Injektionslösung im Fertigpen PZN: 14350181)	4.337,01 ^a	4.090,83 [1,77 ^b , 244,41 ^c]
^a Taxe-Verkaufspreis ^b Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ^c Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 1, Abs. 3a, Abs. 3b ^d Festbetrag Abs.: Absatz; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; St.: Stück		

Biologika

Dupilumab (Dupixent 300 mg)

Der Apothekenabgabepreis für die wirtschaftlichste Packung Dupixent 300 mg, 6 St., PZN: 12727291/14350181 beträgt 4.337,01 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (244,41 €) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 4.090,83 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nuca la 100 mg)	Nuca la 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.	Keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intranasale Kortikosteroide				
Budesonid (z. B. Aquacort 50 mcg, Budes 64 mcg)	Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen	Keine	0	0
Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)	Behandlung von Nasenpolypen bei erwachsenen Patienten	Keine	0	0
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: Intranasale Kortikosteroide; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus der Fachinformation von Mepolizumab gehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hervor (¹EMA, 2021).

Aus den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Budesonid, oder Mometasonfuroat ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (²Aristo, 2019;³Hexal, 2020;⁴Cipla, 2019).

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, sind jedoch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Zur Einordnung der genannten Ergebnisse werden im Folgenden die äquivalenten Angaben zu Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation dargestellt.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (vergleichbares Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Biologika				
Dupilumab (Dupixent 300 mg)	Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Keine	0	0
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; mg: Milligramm				

Aus der Fachinformation des vergleichbaren Arzneimittels Dupilumab ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (⁵Sanofi, 2021).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	0,00

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Anlehnung an die Angaben in Tabelle 3-18 fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Aus Tabelle 3-19 ergeben sich für das vergleichbare Arzneimittel ebenfalls keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	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.	Keine	0,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Intranasale Kortikosteroide			
Budesonid (z. B. Aquacort 50 mcg, Budes 64 mcg)	Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen	Keine	0,00
Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)	Behandlung von Nasenpolypen bei erwachsenen Patienten	Keine	0,00
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: Intranasale Kortikosteroide; mcg: Mikrogramm; mg: Milligramm			

Zur Einordnung der genannten Ergebnisse werden im Folgenden die äquivalenten Angaben zu Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation dargestellt.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das vergleichbare Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Biologika			
Dupilumab (Dupixent 300 mg)	Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Keine	0,00
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; mg: Milligramm			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab (Nucala 100 mg)	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.	16.162,81	0,00	0,00	16.162,81
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Intranasale Kortikosteroide					
Budesonid (z. B. Aquacort 50 mcg, Budes 64 mcg)	Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen	144,40 - 199,10	0,00	0,00	144,40 - 199,10
Mometasonfuroat (z. B. Mometasonfuroat Cipla 50 mcg)	Behandlung von Nasenpolypen bei erwachsenen Patienten	120,46 - 240,92	0,00	0,00	120,46 - 240,92
a Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten (Unter- und Obergrenze) wurde jeweils die günstigste Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden behandlungsrelevanten Dosierungen herangezogen CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: Intranasale Kortikosteroide					

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-17 wurde auf Basis des in Tabelle 3-5 dargestellten Jahresverbrauchs pro Patient die Anzahl der erforderlichen Packungen ermittelt. Darauf basierend erfolgte die Berechnung der Arzneimittelkosten durch Multiplikation der Anzahl der erforderlichen Packungen mit den Kosten pro wirtschaftlichste Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich durch die anschließende Addition der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr sowie der Addition der Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr (⁸GSK, 2021).

Zur Einordnung der genannten Ergebnisse werden im Folgenden die äquivalenten Angaben zu Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation dargestellt.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das vergleichbare Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Biologika					
Dupilumab (Dupixent 300 mg)	Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	17.726,93	0,00	0,00	17.726,93
a Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten (Unter- und Obergrenze) wurde jeweils die günstigste Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden behandlungsrelevanten Dosierungen herangezogen CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: Intranasale Kortikosteroide					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets CRSwNP

Seit dem 02.12.2015 bzw. dem 27.08.2018 ist Mepolizumab bereits angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren. Durch die Indikationserweiterungen ist Mepolizumab zudem 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. Des Weiteren ist Mepolizumab mit der Anwendungsgebietserweiterung angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (HES) sowie als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (¹EMA, 2021).

In Modul 3.2.1 wurde beschrieben, dass eine CRSwNP-Erkrankung auch mit Komorbiditäten verbunden ist. Die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschriebene Kassendatenanalyse hat zudem auch gezeigt, dass der Anteil von erwachsenen CRSwNP Patienten, die ebenfalls unter Asthma leiden, bei 23,84% liegt. In der Zielpopulation von Patienten mit schwerer CRSwNP, die als Zusatztherapie INCS erhalten und die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können, liegt der Anteil der Asthma-Komorbidität sogar bei 63,20% (⁹Ingress, 2021; ¹⁰Starry, et al., 2021). Innerhalb der im vorliegenden Dossier erörterten Studie 205687 (SYNAPSE) liegt der Anteil der darin untersuchten schweren CRSwNP Patienten mit einer Asthma-Komorbidität (alle Schweregrade) bei 71,01% (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2).

Zudem konnte anhand der Kassendatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4) gezeigt werden, dass 1,49% der schweren CRSwNP Patienten, die als Zusatztherapie INCS erhalten und die mit systemischen Kortikosteroiden und/ oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können, zusätzlich unter EGPA leiden (⁹Ingress, 2021; ¹⁰Starry, et al., 2021).

Basierend auf diesen Erkenntnissen kann geschlussfolgert werden, dass einige Patienten, die aufgrund ihrer schweren CRSwNP für eine Therapie mit Mepolizumab geeignet wären, insbesondere bedingt durch die Asthma-Komorbidität bereits mit Mepolizumab therapiert werden. Folglich ist der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet CRSwNP tendenziell geringer einzustufen.

Ein weiterer, zu berücksichtigender Aspekt ist der starke Konsens über den Einsatz von Biologika im Einzelfall bei CRSwNP (¹DGHNO-KHC, et al., 2017). Neben Mepolizumab sind auch Dupilumab und Omalizumab für die Behandlung von Patienten mit CRSwNP zugelassen (⁵Sanofi, 2021; ¹²Novartis, 2020; ¹³Novartis, 2020).

Kontraindikationen

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels (¹EMA, 2021).

Therapieabbrüche

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung wird des Weiteren durch Therapieabbrüche eingeschränkt. Da keine Daten aus dem Versorgungsalltag zur Verfügung stehen, wird auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. Insgesamt brachen lediglich 1,94% der Patienten, die mit Mepolizumab behandelt wurden, die Studie 205687 (SYNAPSE) aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) vorzeitig ab (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1). Da sich diese Rate aus einer Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich. Da keine anderen Zahlen vorliegen, wird dennoch von diesem Wert ausgegangen.

Patientenpräferenzen

Zu Patientenpräferenzen liegen bisher keine Daten vor, daher kann hier keine Angabe zu Patientenpräferenzen zu dem zu bewertenden Arzneimittel gemacht werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Im Regelfall findet die Verordnung von Mepolizumab im vertragsärztlichen Bereich statt. Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Dem System der GKV entstehen durch das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des German DRG-Systems (Diagnosis-Related Groups) keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt. Zudem besitzt das zu bewertende Arzneimittel weder einen NUB-Status 1 (NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) noch einen NUB-Status 4, sodass die Kliniken keine zusätzlichen Entgelte für das zu bewertende Arzneimittel individuell mit den gesetzlichen Krankenkassen verhandeln können.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein geringerer Anteil, der für die Behandlung mit

dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten, mit Mepolizumab behandelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe), den Fachinformationen, der Einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie eigene Berechnungen und Literaturrecherchen herangezogen.

Zudem wurde in Abschnitt 3.3.6 die durch GSK beauftragte Kassendatenanalyse (Auswertung von Abrechnungsdaten Gesetzlicher Krankenkassen), deren Methodik in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 erläutert wird, herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

2. Aristo, Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Aquacort 50 Mikrogramm Nasenspray 2019 28.09.2020. Available from: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Aquacort-50-Mikrogramm-Nasenspray_365161/fachinformation.
3. Hexal, Hexal AG. Fachinformation Budes® 32 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Budes® 64 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray 2020 22.09.2021. Available from: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Budes-32-Mikrogramm-Spruehstoss-Nasenspray-Suspension_524633/fachinformation.
4. Cipla. Fachinformation Mometasonfuroat Cipla 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension. 2019 19.06.2019.
5. Sanofi, Sanofi-Aventis Groupe. Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen 2021 22.09.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021745>.
6. Lauer-Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe CRSwNP 2021 05.10.2021. Available from: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
7. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen; DAV, Deutscher Apothekerverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 2013 14.08.2018. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.
8. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Jahrestherapiekosten CRSwNP. 2021 15.10.2021.
9. Ingress, Ingress Health. Disease Burden of Patients with Nasal Polyps in Germany: A Claims Database Study (Results Presentation). 2021 26.07.2021.
10. 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.
11. DGHNO-KHC, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.; DEGAM, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Rhinosinusitis S2k-Leitlinie (AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012) 2017 27.09.2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012l_S2k_Rhinosinusitis_2019-04_01.pdf.

12. Novartis, Novartis Europharm Ltd. Fachinformation Xolair® 75 mg Injektionslösung 2020 28.09.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015114>.

13. Novartis, Novartis Europharm Ltd. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung 2020 28.09.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011781>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Mepolizumab (Nucala) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation) (EMA, 2021).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer.

„Nucala sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, CRSwNP, EGPA oder HES verschrieben werden“ (siehe Abschnitt 4.2. (EMA, 2021).

„Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. 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“ (siehe Abschnitt 4.2 (EMA, 2021).

„Nucala kann durch den Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und der Patient oder die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.“ (siehe Abschnitt 4.2 (EMA, 2021).

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik von Mepolizumab.

Anforderungen in Bezug auf Überwachungsmaßnahmen

„Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. 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“ (siehe Abschnitt 4.2 (EMA, 2021).

Dosierung und Art der Anwendung (siehe Abschnitt 4.2 der (1)EMA, 2021).

„Nucala sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, CRSwNP, EGPA oder HES verschrieben werden.

DosierungCRSwNP*Erwachsene*

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. 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

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche*CRSwNPKinder unter 18 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mepolizumab bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Der Fertigen oder die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden.

Nucala kann durch den Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und der Patient oder die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

Bei Verabreichung durch den Patienten selbst sind die empfohlenen Injektionsbereiche der Bauch oder der Oberschenkel. Eine den Patienten betreuende Person kann Nucala auch in den Oberarm injizieren.

Bei Dosierungen, die mehr als eine Injektion erfordern, wird empfohlen, jede Injektion im Abstand von mindestens 5 cm zu verabreichen.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder in einer Fertigspritze werden in der Anleitung zur Anwendung in der Packungsbeilage gegeben.“

Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 der (1EMA, 2021).

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4 der (1EMA, 2021).

„Rückverfolgbarkeit

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

Asthma-Exazerbationen

Mepolizumab darf nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen eingesetzt werden.

Während der Behandlung kann es zu Asthma-bedingten Symptomen oder Exazerbationen kommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn das Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert verbleibt oder sich verschlimmert.

Kortikosteroide

Nach Beginn der Therapie mit Mepolizumab wird ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden nicht empfohlen. Falls erforderlich, sollte eine Reduktion der Kortikosteroiddosen unter ärztlicher Kontrolle und stufenweise erfolgen.

Überempfindlichkeit und verabreichungsbedingte Reaktionen

Nach der Verabreichung von Mepolizumab traten akute und verzögerte systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Bronchospasmus, Hypotonie) auf. Diese Reaktionen treten im Allgemeinen innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auf, sind in einigen Fällen jedoch auch verzögert (d. h. typischerweise innerhalb von einigen Tagen). Diese Reaktionen können erstmalig auch nach langfristiger Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte eine angemessene Behandlung, wie

klinisch angezeigt, erfolgen.

Parasitäre Infektionen

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helmintheninfektionen involviert sein. Patienten mit bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Mepolizumab eine Infektion erleiden und nicht auf eine anthelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.

Organgefährdende oder lebensbedrohliche EGPA

Nucala wurde bei Patienten mit organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen von EGPA nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Lebensbedrohliches HES

Nucala wurde bei Patienten mit lebensbedrohlichen Manifestationen des HES nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, das heißt, es ist nahezu „natriumfrei“.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln (siehe Abschnitt 4.5 der (EMA, 2021).

„Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Mepolizumab beteiligt. Erhöhte Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine (z. B. IL-6) zeigten durch Interaktion mit ihren entsprechenden Rezeptoren auf Hepatozyten eine Suppression der Bildung von CYP450-Enzymen und Transportern für Arzneistoffe. Dabei ist eine Erhöhung systemischer pro-inflammatorischer Marker bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma jedoch minimal und es existiert kein Hinweis darauf, dass der IL-5-Rezeptor-alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit Mepolizumab wird daher als gering eingeschätzt.“

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der (EMA, 2021).

„Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Mepolizumab bei Schwangeren vor.

Mepolizumab passiert bei Affen die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das Gefährdungspotenzial für das ungeborene Kind ist nicht bekannt.

Aus Sicherheitsgründen sollte eine Anwendung von Nucala während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung von Nucala bei Schwangeren darf nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Es gibt keine Daten, ob Mepolizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Cynomolgusaffen ergaben jedoch einen Übergang von Mepolizumab in die Muttermilch. Die Konzentrationen betragen hierbei weniger als 0,5 % der Konzentrationen, die im Plasma nachgewiesen wurden.

Eine Entscheidung muss getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nucala zu beenden ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer Anti-IL5-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).“

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7 der (1)EMA, 2021).

„Nucala hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der (1)EMA, 2021).

„Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

CRSwNP

In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit CRSwNP waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (18 %) und Rückenschmerzen (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Schweres eosinophiles Asthma, CRSwNP und EGPA

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen mit Häufigkeiten aus placebokontrollierten Studien zu schwerem eosinophilem Asthma bei Patienten, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 263), aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 52-wöchigen Studie bei Patienten mit CRSwNP, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 206) und bei Patienten mit EGPA, die Mepolizumab 300 mg subkutan erhielten (n = 68), sowie aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung aufgeführt. Daten zur Sicherheit von Mepolizumab sind auch für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (n = 998) verfügbar, die für eine mediane Zeit von 2,8 Jahren (mit Zeitspannen von 4 Wochen bis zu 4,5 Jahren) in offenen Anschlussstudien behandelt wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der unteren Atemwege Harnwegsinfektion Pharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)* Anaphylaxie**	Häufig Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasale Kongestion	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekzem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verabreichungsbedingte Reaktionen (systemisch nicht allergisch)*** Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle Fieber	Häufig

* Systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit wurden mit einer vergleichbaren Gesamthäufigkeit wie unter Placebo in den Studien zu schwerem eosinophilem Asthma

berichtet. Zu Beispielen für berichtete assoziierte Manifestationen und einer Beschreibung der Zeit bis zum Auftreten siehe Abschnitt 4.4.

*** Aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung.*

**** Im Zusammenhang mit Berichten über systemische, nicht allergische, verabreichungsbedingte Reaktionen bei Patienten in den Studien zu schwerem eosinophilem Asthma, waren die häufigsten Manifestationen Hautausschlag, Hitzegefühl und Myalgie. Diese Manifestationen wurden unregelmäßig und von < 1 % der Patienten berichtet, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten.*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen, bei CRSwNP

In der 52-wöchigen, placebokontrollierten Studie wurden systemische allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I) bei 2 Patienten (< 1 %) in der Gruppe, die Mepolizumab 100 mg erhielt, und bei keinem Patienten in der Placebogruppe berichtet. Andere systemische Reaktionen wurden von keinem Patienten in der Gruppe, die Mepolizumab 100 mg erhielt, und von einem Patienten (< 1 %) in der Placebogruppe berichtet.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

CRSwNP

In der placebokontrollierten Studie traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erytheme, Juckreiz) bei 2 % der Patienten auf, die Mepolizumab 100 mg erhielten, verglichen mit < 1 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.“

Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9 der (EMA, 2021).

„Eine klinische Studie, in der Patienten mit eosinophiler Erkrankung Einzeldosen von bis zu 1.500 mg intravenös verabreicht wurden, lieferte keine Hinweise auf eine dosisabhängige Toxizität.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Mepolizumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (siehe Abschnitt 6.4 der (EMA, 2021).

„Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Falls erforderlich, können der Fertigpen und die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen werden und in der ungeöffneten Originalverpackung für bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Entsorgen Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze, wenn diese länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks gelegen haben.

Nachdem die Packung geöffnet wurde, muss der Fertigpen oder die Fertigspritze innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Entsorgen Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze, wenn innerhalb von 8 Stunden keine Verabreichung erfolgt ist.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (siehe Abschnitt 6.6 der (EMA, 2021).

„Vor Verabreichung muss die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung sollte klar bis opaleszierend sowie farblos bis blassgelb oder blassbraun sein. Falls die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Nach Entnahme des Fertigpens oder der Fertigspritze aus dem Kühlschrank lassen Sie den Pen oder die Spritze über mindestens 30 Minuten Raumtemperatur erreichen, bevor Sie Nucala injizieren.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder in einer Fertigspritze werden am Ende der Packungsbeilage gegeben.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Mepolizumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (²EMA, 2021).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Mepolizumab existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und in ANHANG II C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN Standard-Angaben zur Einreichung der PSURs gemacht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt *V.3 Summary of risk minimisation measures* des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren (³GSK, 2020).

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Sicherheitsbedenken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation (bzw. der EU SmPC) für Mepolizumab (Nucala) umgesetzt sind (¹EMA, 2021).

Tabelle 3-25: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung

(Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle unter „*Part V: Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities) - V.3. Summary of risk minimisation measures*“ des „*Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan*“.)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheitsbedenken 1 Systemische Reaktionen inklusive Anaphylaxie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Die Fachinformation enthält angemessene Informationen in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), und in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). Äquivalenter Wortlaut ist in der Packungsbeilage in Abschnitt 2 und Abschnitt 4 enthalten. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen: Wie Standard für alle GSK-Produkte, wird ein zielgerichteter Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen /Anaphylaxie verwendet. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine
Sicherheitsbedenken 2 Potenzielles Risiko von Veränderungen in der	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine Maßnahmen vorgeschlagen.	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen:

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Immunantwort (Malignitäten)	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine
Sicherheitsbedenken 3 Potenzielles Risiko von Veränderungen in der kardiovaskulären Sicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine Maßnahmen vorgeschlagen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen: Um dieses potenzielle Risiko weiter zu bewerten, wird ein zielgerichteter Erfassungsbogen zur Nachverfolgung von MI/ Instabiler Angina pectoris, zerebraler Gefäßunfall / vorübergehender ischämischer Anfall, tiefe Venenthrombose/Lungenentzündung, Embolie und periphere arterielle Thromboembolie verwendet. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine
Sicherheitsbedenken 4 Begrenzte Daten bei schwangeren und stillenden Patientinnen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, der Fachinformation unterrichtet die Verordner über die nichtklinischen Reproduktionstoxizitätsdaten, die über Nucala verfügbar sind. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Die Mepolizumab Schwangerschaftsexpositionsstudie (200870): eine VAMPSS-Post-Marketing Überwachungsstudie zur Sicherheit von Mepolizumab während der Schwangerschaft.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation von Mepolizumab benannten hinausgehen, bekannt (²EMA, 2021).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation, sowie Anhang I und Anhang IIB-D der Produktinformationstexte von Mepolizumab für die Informationsbeschaffung herangezogen (¹EMA, 2021;²EMA, 2021). Darüber hinaus wurde der finale EU-RMP (Versionsnummer 7.2) bei der Informationsbeschaffung verwendet (³GSK, 2020).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

2. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR, final Draft). 2021 16.09.2021.

3. GSK, GlaxoSmithKline. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for NUCALA (mepolizumab). 2020 23.06.2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Laut der aktuellen Fachinformationen (Stand November 2021) werden keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung von Mepolizumab angeführt (¹EMA, 2021).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Laut der aktuellen Fachinformationen bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen (¹EMA, 2021).

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version des 3. Quartals 2021 verwendet (²KBV, 2021).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Laut der aktuellen Fachinformationen bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen (¹EMA, 2021).

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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

2. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 3. Quartal 2021 2021 24.09.2021. Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.