



IQWiG-Berichte – Nr. 1306

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-150  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

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

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

29.11.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-150

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Leif Erik Walther

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

**Beteiligung von Betroffenen**

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

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Ivona Djuric
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Sonja Schiller
- Daniela Preukschat
- Kathrin Wohlhöfner

**Schlagwörter**

Mepolizumab, Sinusitis, Nutzenbewertung, NCT03085797

**Keywords**

Mepolizumab, Sinusitis, Benefit Assessment, NCT03085797

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	9
2.3.2 Studiencharakteristika .....	9
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>20</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.3 Ergebnisse .....	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	28
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>30</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	33
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>35</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>35</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	35
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	35
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>41</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	42
3.2.2 Verbrauch .....	42

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	43
3.2.6	Versorgungsanteile.....	43
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>44</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>44</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>44</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>45</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....</b>	<b>46</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>47</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>49</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>52</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nasenpolypen-Operation.....</b>	<b>53</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zum SNOT-22 .....</b>	<b>54</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>55</b>
<b>Anhang E</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>59</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab .....	3
Tabelle 3: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab .....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	11
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	13
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	15
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	19
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	21
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	25
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	26
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Mometasonfuroat .....	31
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mepolizumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Mometasonfuroat .....	33
Tabelle 16: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	34
Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	36
Tabelle 18: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	44
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	45
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	46
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat .....	54

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (52-Wochen-Daten) .....	56
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (52-Wochen-Daten) .....	57
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (52-Wochen-Daten).....	58

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Nasenpolypen- Operation, Studie SYNAPSE, Woche 52 .....	53

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AERD	Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps (europäisches Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HNO-Arzt	Hals-Nasen-Ohren-Arzt
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
INCS	intranasale Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MID	Minimal important Difference
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MW	Mittelwert
OCS	orale Kortikosteroide
OPS	Operationen-und-Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SCS	systemische Kortikosteroide
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SNOT-22	22-Item Sino-nasal Outcome Test
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mepolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

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

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

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mepolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.</p> <p>CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

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

#### Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT SYNAPSE.

Bei der Studie SYNAPSE handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Erhaltungstherapie mit dem intranasalem Kortikosteroid Mometasonfuroat. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 seit  $\geq 12$  Wochen anhaltenden Symptomen der chronischen Rhinosinusitis mit rezidivierenden bilateralen Nasenpolypen und mindestens 1 Nasenpolypen-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre vor Studieneinschluss. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) vor Screening aufweisen.

Vor Randomisierung erfolgte eine 4-wöchige Run-in-Phase, in der Patientinnen und Patienten auf die Erhaltungstherapie mit 400  $\mu\text{g}$  intranasalem Mometasonfuroat täglich (2 Stöße à 50  $\mu\text{g}$  je Nasenöffnung 2-mal täglich) umgestellt wurden, falls zuvor andere INCS zur Behandlung eingesetzt wurden oder bis zu dem Zeitpunkt noch nicht die Maximaldosierung von Mometasonfuroat eingesetzt wurde.

Im Anschluss an die Run-in-Phase sollten nur diejenigen Patientinnen und Patienten den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt werden, die neben der Erfüllung der Einschlusskriterien zu Screening auf einer Skala von 0 bis 8 einen Nasenpolypenscore von  $\geq 5$  ( $\geq 2$  für jedes Nasenloch) sowie über die letzten 7 Tage vor Randomisierung einen VAS-Score der Gesamtsymptome  $> 7$  und der nasalen Obstruktion  $> 5$  zeigten.

In der Behandlungsphase wurde die Gabe von intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt. Neben der zu untersuchenden Studienmedikation und der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat waren bei Bedarf Nasenspülungen mit Salzlösung, systemische Antibiotika, eine kurzzeitige Therapie mit vornehmlich oralen systemischen Kortikosteroiden (OCS) und Operationen zur Behandlung der Nasenpolypen erlaubt.

In die Studie SYNAPSE wurden insgesamt 414 Patientinnen und Patienten<sup>1</sup> randomisiert (1:1) einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 206) oder Placebo (N = 201) zugeteilt.

Primäre Endpunkte waren die mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49-52 und die Veränderung des Nasenpolypenscores zu Woche 52. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### ***Limitationen der Studie***

Die Studie SYNAPSE hat folgende Limitationen: zum einen verbleibt eine Unsicherheit, ob durch den Einschluss in die Studie (notwendige) Operationen bei einigen Patientinnen und Patienten ggf. erst verzögert durchgeführt wurden. Zum anderen verbleiben Bedenken, ob alle Patientinnen und Patienten mit Aspirin-exazerbierter Atemwegserkrankung (AERD) im

---

<sup>1</sup> Von den 414 randomisierten Patientinnen und Patienten wurden 7 irrtümlich randomisiert und nachträglich ausgeschlossen.

Vorfeld sowie auch im Rahmen der SYNAPSE-Studie adäquat behandelt worden sind. Diese Limitationen der Studie führen insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit (siehe unten).

### **Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit**

Das endpunkübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SYNAPSE als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für die eingeschlossenen Endpunkte Mortalität und SUEs als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Grund hierfür ist der hohe und zwischen den Studienarmen unterschiedliche Anteil an ersetzten Werten (Interventionsarm 19 % vs. Placeboarm 32 %), der sich hauptsächlich aus der vom pU gewählten Ersetzungsstrategie ergibt, bei der erhobene Werte ersetzt werden. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den SF-36v2, sind nicht verwertbar. Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Die oben beschriebenen Limitationen der Studie führen insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der in der Studie SYNAPSE gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **Ergebnisse**

Der pU wählt für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Ersetzungsstrategie, in der Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation oder einer Sinuplastie unterzogen haben, der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen wird. Nach einer Nasenpolypen-Operation wurden Patientinnen und Patienten allerdings weiterhin mit der Studienmedikation behandelt und weiterhin Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 52 erhoben. Diese Daten sind für die Nutzenbewertung relevant, gehen jedoch in die vorgelegten Auswertungen der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ein. In der vorliegenden Situation werden die vom pU vorgelegten Auswertungen mit der beschriebenen Ersetzungsstrategie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Da jedoch unklar ist, wie sich die vom pU ersetzten Daten nach Nasenpolypen-Operation auf die Effekte auswirken, sind statistisch signifikante Effekte in der vorliegenden Bewertung nicht quantifizierbar.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

In der Studie SYNAPSE traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Morbidität**

*Nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich, Verlust des Geruchssinns*

Für die Endpunkte nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben über eine visuelle Analogskala (VAS), zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 1,5$  Punkte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS.

*22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22; Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis)*

Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um  $\geq 16,5$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)*

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36v2 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

**Nebenwirkungen**

*Schwerwiegende UEs (SUEs), Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und nicht schwerwiegende /

nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen von jeweils nicht quantifizierbarem Ausmaß. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS.

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

Tabelle 3: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

## 2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.</p> <p>CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt eine Therapie mit INCS (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Mepolizumab (Stand zum 05.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Mepolizumab (letzte Suche am 05.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Mepolizumab (letzte Suche am 05.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Mepolizumab (letzte Suche am 05.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Mepolizumab (letzte Suche am 13.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein Zitat)	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein Zitat)	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein Zitat)
205687 (SYNAPSE <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6-8]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. sonstige Quellen: CRSwNP Consolidated Response Document und EPAR  
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool besteht aus der Studie 205687 (im Folgenden als Studie SYNAPSE bezeichnet) und stimmt mit dem des pU überein.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SYNAPSE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit rezidivierender chronischer Rhinosinusitis mit bilateralen rezidivierenden Nasenpolypen und mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VAS nasale Obstruktion <math>&gt; 5^b</math></li> <li>▪ VAS Symptom-Gesamtscore <math>&gt; 7^b</math></li> <li>▪ NPS <math>\geq 5</math> (<math>\geq 2</math> für jedes Nasenloch)<sup>c</sup></li> <li>▪ <math>\geq 1</math> Operation<sup>d</sup> zur Entfernung von Nasenpolypen in den letzten 10 Jahren</li> </ul>	Mepolizumab + Mometasonfuroat (N = 206) Placebo + Mometasonfuroat (N = 201)	Run-in: 4 Wochen <sup>e</sup> Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen <sup>f</sup>	86 Zentren in Argentinien, Australien, Deutschland, Kanada, Korea, Niederlande, Rumänien, Russland, Schweden, USA, Vereinigtes Königreich  05/2017–12/2019	primär: Veränderung NPS zu Woche 52 mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49-52 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Skalenspannweite 0 bis 10</p> <p>c. erforderliches Kriterium für die Randomisierung; abweichend davon hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung insgesamt 18 % der Patientinnen und Patienten (17 % im Mepolizumabarm und 20 % im Placeboarm) einen Nasenpolypenscore <math>&lt; 5</math>. Die Skala reicht von 0 bis 8 (ein höherer Score bedeutet einen schlechteren Status)</p> <p>d. Eine Nasenpolypen-Operation wurde definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte.</p> <p>e. Im Falle einer Erkältung während der Run-in-Phase konnte diese um 2 Wochen auf maximal 6 Wochen verlängert werden.</p> <p>f. nur für die ersten bis zu 200 randomisierten Patientinnen und Patienten, die an der 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase ohne Studienmedikation teilnehmen</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NPS: Nasenpolypenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Intervention	Vergleich
SYNAPSE	Mepolizumab 100 mg/ml, s. c., alle 4 Wochen + Fortführung der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung <sup>a</sup>	Placebo, s. c., alle 4 Wochen
<p><b>Erforderliche Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ INCS in stabiler Dosierung mindestens 8 Wochen lang vor Screening<sup>b</sup></li> <li>▪ mindestens 1 Nasenpolypen-Operation<sup>c</sup> innerhalb der letzten 10 Jahre vor Screening</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kurzzeitige Therapie mit hoch dosierten OCS</li> <li>▪ Antibiotika zur Behandlung der Nasenpolypen</li> <li>▪ Nasenspülungen mit Kochsalzlösung</li> <li>▪ Nasenpolypen-Operation<sup>c</sup></li> <li>▪ bereits bestehende Asthmabehandlung</li> <li>▪ Analgetika</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ experimentelle Medikamente und Therapien oder Strahlentherapie innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten (was immer länger ist) vor Screening</li> <li>▪ experimentelle Entzündungshemmer (Nichtbiologika) innerhalb von 3 Monaten vor Screening</li> <li>▪ Biologika oder Immunsuppressiva (außer Omalizumab) innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Screening</li> <li>▪ Omalizumab innerhalb von 130 Tagen vor Screening</li> <li>▪ SCS (einschließlich OCS) innerhalb von 4 Wochen vor Screening oder bei Studieneinschluss geplante Gabe während der doppelblinden Behandlungsphase</li> <li>▪ Kortikosteroidinjektion in die Nasenpolypen innerhalb von 6 Monaten vor Screening</li> <li>▪ Methotrexat, Troleandomycin, Ciclosporin, Azathioprin innerhalb von 4 Wochen vor Screening</li> <li>▪ orale Goldverbindungen innerhalb von 3 Monaten vor Screening</li> <li>▪ Chemotherapie (außer für Asthmaerkrankungen) innerhalb von 12 Monaten</li> <li>▪ Teilnahme an vorherigen Studien mit Mepolizumab, Reslizumab, Dupilumab, Benralizumab</li> <li>▪ intranasale nicht chirurgische Interventionen (z. B. Ballondilatation/Sinuplastie oder Insertion von jeglichen nasalen Stents) innerhalb von 6 Monaten vor Screening</li> <li>▪ Beginn einer Behandlung oder Dosisänderung einer bestehenden Behandlung von Leukotrien-Antagonisten innerhalb von 30 Tagen vor Screening bis zum Studienende</li> <li>▪ Beginn einer Behandlung oder Dosisänderung einer bestehenden Behandlung einer Allergen-Immuntherapie innerhalb von 3 Monaten vor Screening bis zum Studienende</li> </ul>		
<p>a. Alle Patientinnen und Patienten erhielten während der gesamten Studie (Run-in-, Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase) eine Erhaltungstherapie bestehend aus täglicher Gabe von intranasalem Mometasonfuroat; 2-mal täglich 2 Stöße à 50 µg in jede Nasenöffnung entspricht 400 µg Tagesdosis; falls Patientinnen und Patienten diese Tagesdosis nicht vertrugen, war eine geringere Tagesdosis von 200 µg Mometasonfuroat erlaubt.</p> <p>b. danach: 4-wöchige Run-in-Phase mit 400 µg intranasalem Mometasonfuroat.</p> <p>c. Eine Nasenpolypen-Operation wurde definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte.</p> <p>OCS: orale Kortikosteroide; INCS: intranasale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SCS: systemische Kortikosteroide</p>		

## Studiendesign

Bei der Studie SYNAPSE handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Erhaltungstherapie mit dem intranasalem Kortikosteroid Mometasonfuroat. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 seit  $\geq 12$  Wochen anhaltenden Symptomen der chronischen Rhinosinusitis mit rezidivierenden bilateralen Nasenpolypen und mindestens 1 Nasenpolypen-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre vor Studieneinschluss. Eine Nasenpolypen-Operation war definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte. Die Erweiterung der Luftwege in die Nasennebenhöhle (z. B. Ballon-Sinuplastie) wurde nicht als Nasenpolypen-Operation eingestuft. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) vor Screening aufweisen.

Vor Randomisierung erfolgte eine 4-wöchige Run-in-Phase, in der Patientinnen und Patienten auf die Erhaltungstherapie mit 400  $\mu\text{g}$  intranasalem Mometasonfuroat täglich (2 Stöße à 50  $\mu\text{g}$  je Nasenöffnung 2-mal täglich) umgestellt wurden, falls zuvor andere INCS zur Behandlung eingesetzt wurden oder bis zu dem Zeitpunkt noch nicht die Maximaldosierung von Mometasonfuroat eingesetzt wurde. Die verabreichte Dosis von Mometasonfuroat entspricht nicht der täglichen Anfangsdosis von 200  $\mu\text{g}$  gemäß Fachinformation, sondern einer Dosis, die bei fehlender Symptomkontrolle erst im späteren Behandlungsverlauf eingesetzt werden kann [9]. Dieses Therapieregime wird für die eingeschlossene Patientenpopulation (siehe unten) dennoch als adäquat angesehen und hat keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung. Eine Dosisreduktion von Mometasonfuroat auf eine 1-mal tägliche Gabe (insgesamt 200  $\mu\text{g}$ ) war abhängig von der Verträglichkeit möglich.

Im Anschluss an die Run-in-Phase sollten nur diejenigen Patientinnen und Patienten den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt werden, die neben der Erfüllung der Einschlusskriterien zu Screening auf einer Skala von 0 bis 8 einen Nasenpolypenscore von  $\geq 5$  ( $\geq 2$  für jedes Nasenloch) sowie über die letzten 7 Tage vor Randomisierung einen VAS-Score der Gesamtsymptome  $> 7$  und der nasalen Obstruktion  $> 5$  zeigten (für die Erhebung des Nasenpolypenscores war ab Amendment 2 des Studienprotokolls [14.07.2017] in der Studie kein CT-Scan mehr notwendig). Abweichend davon hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung insgesamt 18 % der Patientinnen und Patienten (17 % im Mepolizumabarm und 20 % im Placeboarm) einen Nasenpolypenscore  $< 5$ . Diese Abweichung hat keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung, da die Studienpopulation insgesamt für das vorliegende Anwendungsgebiet als hinreichend schwer erkrankt eingeschätzt wird (siehe unten).

In der Behandlungsphase wurde die Gabe von intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt. Neben der zu untersuchenden Studienmedikation und der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat waren bei Bedarf Nasenspülungen mit Salzlösung, systemische Antibiotika, eine kurzzeitige Therapie mit vornehmlich OCS und

Operationen zur Behandlung der Nasenpolypen erlaubt. Eine alternative Applikationsform von SCS war ebenfalls erlaubt.

In die Studie SYNAPSE wurden insgesamt 414 Patientinnen und Patienten<sup>2</sup> randomisiert (1:1) einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 206) oder Placebo (N = 201) zugeteilt. Die Gabe von Mepolizumab erfolgte entsprechend der Zulassung [10]. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase war für die ersten bis zu 200 randomisierten Patientinnen und Patienten eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase geplant. Insgesamt wurden 69 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und 65 Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm bis Woche 76 nachbeobachtet. Die Randomisierung erfolgte für jedes Land separat.

Primäre Endpunkte waren die mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49-52 und die Veränderung des Nasenpolypenscores zu Woche 52. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>SYNAPSE</b>	
Mortalität	
Gesamtmortalität <sup>a</sup>	bis Studienende <sup>b</sup> oder bei Studienabbruch bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Morbidität	
Symptomatik (Symptome erhoben mittels VAS <sup>c</sup> , SNOT-22)	bis Studienende <sup>b</sup> oder bei Studienabbruch bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	bis Studienende <sup>b</sup> oder bei Studienabbruch bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis Studienende <sup>b</sup> oder bei Studienabbruch bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<p>a. im Rahmen von UEs erhoben</p> <p>b. Woche 52; insgesamt 134 Patientinnen und Patienten (65 aus dem Placeboarm und 69 aus dem Mepolizumabarm) nahmen an einer 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase ohne Studienmedikation teil. Diese Patientinnen und Patienten wurden bis Woche 76 beobachtet.</p> <p>c. folgende Symptome wurden mittels einer VAS erhoben: Symptome Gesamt, nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich, Verlust des Geruchssinns</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

<sup>2</sup> Von den 414 randomisierten Patientinnen und Patienten wurden 7 irrtümlich randomisiert und nachträglich ausgeschlossen.

Alle Endpunkte wurden bis zum Studienende bzw. Studienabbruch erhoben, dies galt auch bei Therapieabbrüchen oder bei Einsatz einer kurzzeitigen Therapie mit OCS/SCS und Operationen zur Behandlung der Nasenpolypen.

**Patientencharakteristika**

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie Charakteristikum Kategorie	Mepolizumab + Mometasonfuroat N = 206	Placebo + Mometasonfuroat N = 201
<b>SYNAPSE</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (14)	49 (12)
Geschlecht [w / m], %	33/67	38/62
Abstammung, n (%)		
weiß	192 (93)	187 (93)
asiatisch	9 (4)	9 (4)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (2)	5 (2)
andere <sup>a</sup>	1 (< 1)	0 (0)
Dauer der Erkrankung [Jahre], MW (SD)	11,4 (8,5)	11,5 (8,3)
Nasenpolypen-Operationen, n (%)		
innerhalb der letzten 2 Jahre	56 (27)	63 (31)
innerhalb der letzten 10 Jahre	206 (100) <sup>b</sup>	201 (100) <sup>b</sup>
Anzahl der früheren NP-OP in den letzten 10 Jahren, n (%)		
1	108 (52)	81 (40)
2	47 (23)	47 (23)
3	27 (13)	35 (17)
≥ 4	24 (12) <sup>b</sup>	38 (19) <sup>b</sup>
OCS-Therapie innerhalb der letzten 12 Monate, n (%)	106 (51) <sup>b</sup>	91 (45) <sup>b</sup>
Nasenpolypenscore, MW (SD) <sup>c</sup>	5,4 (1,2)	5,6 (1,4)
VAS Symptom-Gesamtscore, MW (SD) <sup>c, d</sup>	9 (0,8)	9,1 (0,7)
VAS nasale Obstruktion, MW (SD) <sup>c, d</sup>	8,9 (0,8)	9 (0,8)
VAS nasaler Ausfluss, MW (SD) <sup>c, d</sup>	8,8 (1,1)	8,8 (1,3)
VAS Schleim im Rachenraum, MW (SD) <sup>c, d</sup>	8,5 (1,6)	8,6 (1,6)
VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich, MW (SD) <sup>c, d</sup>	7,8 (2,5)	7,8 (2,7)
VAS Verlust des Geruchssinns, MW (SD) <sup>c, d</sup>	9,6 (0,8)	9,7 (0,6)
SNOT-22 Score, MW (SD) <sup>c, e</sup>	63,7 (17,6)	64,4 (19)
AERD, n (%)	45 (22) <sup>b</sup>	63 (31) <sup>b</sup>
Asthma, n (%)	140 (68) <sup>b</sup>	149 (74) <sup>b</sup>
Therapieabbruch, n (%) <sup>f</sup>	23 (11)	34 (17)
Studienabbruch, n (%) <sup>g</sup>	17 (8)	17 (8)
<p>a. afroamerikanisch / afrikanische Herkunft und Indianer oder Ureinwohner Alaskas</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. zu Baseline (Randomisierung); für die mittels VAS erhobenen Endpunkte ist der Baselinewert der Mittelwert der letzten 7 Tage vor Randomisierung</p> <p>d. Skalenspannweite von 0 bis 10</p> <p>e. Skalenspannweite von 0 bis 110</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Mepolizumabarm vs. Placeboarm waren: Entscheidung der Patientin oder des Patienten (6 % vs. 7 %), mangelnde Wirksamkeit (2 % vs. 5 %), UEs (2 % vs. 2 %)</p> <p>g. Gründe für den Studienabbruch im Mepolizumabarm vs. Placeboarm waren: Entscheidung der Patientin oder des Patienten (8 % vs. 8 %), Lost to Follow-up (0 % vs. 1 %)</p> <p>AERD: Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NP-OP: Nasenpolypen-Operation; OCS: orale Kortikosteroide; SNOT-22: 22-Item Sino-Nasal Outcome Test; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen hinreichend ähnlich. Dies betrifft sowohl demografische Merkmale als auch Krankheitsmerkmale. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 49 Jahre alt, mehrheitlich Männer und weiß. Die mittlere Krankheitsdauer vor Studienbeginn betrug etwa 11 Jahre. Alle Patientinnen und Patienten hatten in den vorausgegangenen 10 Jahren vor Studieneinschluss mindestens 1 Nasenpolypen-Operation erhalten und ungefähr 48 % eine Therapie mit OCS in den vorausgegangenen 12 Monaten.

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Aspirin-exazerbierter Atemwegserkrankung (AERD). Dabei hatten im Mepolizumabarm 22 % der Patientinnen und Patienten eine AERD, während es im Placeboarm 31 % waren. Dieses Ungleichgewicht stellt die Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme nicht infrage. Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der Anzahl an Therapieabbrüchen. Der Anteil an Therapieabbrüchen lag im Mepolizumabarm bei 11 % und im Placeboarm bei 17 %.

### **Einschätzung zum Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten**

Gemäß Zulassung ist Mepolizumab für Patientinnen und Patienten indiziert, die eine schwere CRSwNP aufweisen [10]. Eine Definition der Schweregrade der Erkrankung ist verschiedenen Leitlinien nicht oder nicht einheitlich zu entnehmen [11,12]. Beispielsweise berücksichtigt das europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) eine visuelle Analogskala (VAS) zur Abgrenzung des Schweregrads (VAS > 7: schwere Erkrankung [12]). Die deutsche S2k-Leitlinie Rhinosinusitis nimmt keine Schweregradeinteilung vor [11]. Somit lassen sich insgesamt keine allgemeingültigen Kriterien identifizieren, anhand derer sich die Schwere der chronischen Rhinosinusitis abschätzen lässt. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulation geeignet ist, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Dies wird nachfolgend begründet.

Bei allen in die Studie SYNAPSE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde in den vorausgegangenen 10 Jahren mindestens eine Nasenpolypen-Operation durchgeführt; innerhalb des 2-Jahres-Zeitraums vor Screening hatten etwa 30 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens eine Nasenpolypen-Operation erhalten. Ungefähr die Hälfte (ca. 48 %) der Patientinnen und Patienten erhielt innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening eine Therapie mit OCS (siehe Tabelle 9). Im Studienverlauf erhielten 51 (25 %) der Patientinnen und Patienten im Mepolizumabarm und 74 (37 %) Patientinnen und Patienten im Placeboarm SCS als konservative Therapieeskalation (zum Einsatz von Operationen im Studienverlauf siehe den folgenden Abschnitt). EPOS benennt sowohl OCS als auch eine Operation als Behandlungsalternativen bei Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, wobei eine Operation erst dann durchgeführt werden sollte, wenn die anderen Therapieoptionen keine Besserung der Symptomatik erzielten [12].

Obwohl die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine entsprechende leitliniengerechte Vortherapie erhielten (1. INCS vor Studienbeginn, 2. eine Nasennebenhöhlenoperation und ggf.

SCS), wiesen sie verschiedene Symptome auf. Gemäß S2k-Leitlinie stellen u. a. nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum und Verlust des Geruchssinns typische Symptome dar. Die patientenberichtete Symptomatik zu Baseline (definiert als Mittelwert über die letzten 7 Tage vor dem Tag der Randomisierung), die mittels verschiedener VAS (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich, Verlust des Geruchssinns) erhoben wurde, lag auf einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (maximal vorstellbare Beschwerden) bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Mittel zwischen 8 und 10 (siehe Tabelle 9). Damit lag eine ausgeprägte Symptomatik vor. Ein weiterer Aspekt, der eine schwere Erkrankung auszeichnet, sind Komorbiditäten mit weiteren Typ-2-inflammatorischen Erkrankungen und / oder Überempfindlichkeiten gegenüber Analgetika. In der Studie SYNAPSE hatten 71 % der Patientinnen und Patienten neben ihrer chronischen Rhinosinusitis Asthma (während der Behandlung mit der Studienmedikation mussten die Patientinnen und Patienten die zum Zeitpunkt der Randomisierung bestehende Asthamedikation beibehalten), 27 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine AERD.

Unter Berücksichtigung der Vortherapien und der Schwere der bestehenden Symptomatik wird die Studienpopulation der Studie SYNAPSE für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung grundsätzlich als geeignet angesehen.

### **Limitationen der Studie SYNAPSE**

Die Studie SYNAPSE wird wie oben beschrieben zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, die im Folgenden beschrieben werden. Aufgrund dieser Limitationen können auf Basis der Studie SYNAPSE ausschließlich Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

### ***Notwendigkeit einer Nasenpolypen-Operation zu Studienbeginn unklar***

Als Einschlusskriterium für die Studie war neben dem Vorliegen schwerer Symptome explizit ein Schweregrad der Erkrankung erforderlich, der grundsätzlich Nasenpolypen-Operationen notwendig erscheinen lässt (im Studienprotokoll beschrieben als „severity consistent with need for surgery“). Dies wurde im Studienprotokoll über die Kriterien VAS-Score der Gesamtsymptome  $> 7$  und Nasenpolypenscore  $\geq 5$  ( $\geq 2$  für jedes Nasenloch) operationalisiert. Allerdings durften die Patientinnen und Patienten für einen Studieneinschluss nicht auf einer Warteliste für eine Nasenpolypen-Operation stehen und geplante Operationen mussten abgesagt werden. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss eine Nasenpolypen-Operation geplant war und wie viele Patientinnen und Patienten auf einer Warteliste für eine Operation standen.

Hierzu ist grundsätzlich anzumerken, dass keine fest definierten Kriterien für die Indikationsstellung Nasenpolypen-Operation existieren, vielmehr ist hierfür unter anderem die ausbleibende Verbesserung unter Behandlung mit konservativen Therapien sowie der Patientenwunsch ausschlaggebend [11]. Da die Patientenpopulation der Studie SYNAPSE sowohl eine längerfristige intranasale Kortikosteroidtherapie (mindestens 8 Wochen INCS vor

Screening) als auch schon mindestens 1 Nasenpolypen-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre, sowie Kurzzeittherapien mit OCS (48 % der Patientinnen und Patienten in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss) erhalten haben, wird davon ausgegangen, dass aufgrund der vorherrschenden schweren Symptomatik eine Nasenpolypen-Operation für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich infrage kommt.

Die Durchführung von Nasenpolypen-Operationen und weiteren Eingriffen wie einer Sinuplastie war zu jeglichem Zeitpunkt im Studienverlauf erlaubt (siehe Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zur 1. Nasenpolypen-Operation in Anhang B; erste Operationen fanden bereits in den ersten 8 Wochen statt). Die Durchführung von erfolgten Nasenpolypen-Operationen sowie weiteren Eingriffen (Sinuplastie) wurde zu jeder Studienvisite abgefragt und dokumentiert. Hieraus geht allerdings nicht hervor, ob die Empfehlung für eine Operation vom Studienpersonal oder von der behandelnden Ärztin / vom behandelnden Arzt außerhalb der Studie erfolgte. Zusätzlich wurde bei jeder Studienvisite erfasst, ob die Patientin / der Patient auf einen Termin für eine Nasenpolypen-Operation wartete.

Während der 52-wöchigen Behandlungsdauer erhielten insgesamt 46 von 201 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (23 %) sowie 18 Patientinnen und Patienten im Mepolizumabarm (9 %) eine Nasenpolypen-Operation. Dieser Anteil an Patientinnen und Patienten deutet nicht auf einen akut notwendigen operativen Eingriff zum Zeitpunkt des Einschlusses hin. Zudem wird grundsätzlich nicht davon ausgegangen, dass eine notwendige Nasenpolypen-Operation den Patientinnen und Patienten vorenthalten wurde, auch da eine Operation keinen Therapie- oder Studienabbruch zur Folge hatte, sondern die Therapie weitergeführt wurde. Da jedoch unbekannt ist, wie viele Patientinnen und Patienten sich zu Studienbeginn von einer Warteliste für eine Nasenpolypen-Operation nehmen ließen und wie viele geplante Operationen abgesagt wurden, verbleibt dennoch eine Unsicherheit, ob durch den Einschluss in die Studie (notwendige) Operationen bei einigen Patientinnen und Patienten ggf. erst verzögert durchgeführt wurden.

#### ***Adäquate (Vor-)Behandlung von AERD unklar***

In der Studie SYNAPSE wurden 45 Patientinnen und Patienten im Mepolizumabarm (22 %) und 63 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (31 %) mit AERD (siehe Tabelle 9) eingeschlossen. Bei einem nachgewiesenen Analgetika-Intoleranz-Syndrom besteht prinzipiell die therapeutische Möglichkeit der adaptiven Desaktivierung. Durch diese adaptive Desaktivierung mit Acetylsalicylsäure (ASS) können eine Reduktion der Entzündung bzw. des Polypenwachstums und eine Verlängerung der Intervalle zwischen den notwendigen Revisionsoperationen erreicht werden [11].

Der G-BA weist in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass im Dossier darzulegen ist, welche Vortherapien die Patientinnen und Patienten mit AERD vor Studieneinschluss erhalten haben [13]. Der pU führt in Modul 4 A für Patientinnen und Patienten mit AERD auf, welche Therapien dieses Patientenkollektiv vor und während der Studie erhalten hat. Dabei erhielten nur 4 % dieser Patientinnen und Patienten eine ASS-

Therapie vor Behandlungsbeginn. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass während der Mepolizumab-Behandlung 8 der 45 Patientinnen und Patienten (18 %) im Mepolizumabarm und 11 der 63 Patientinnen und Patienten (17 %) im Placeboarm mit AERD NSAIDs erhielten. ASS erhielten nur 2 Patientinnen und Patienten mit AERD im Placeboarm.

Angaben zu den Gründen für das Nichtansprechen bzw. die Nichteignung für eine (Vor-) Therapie der AERD liegen im Dossier nicht vor. Es verbleiben deswegen insgesamt Bedenken, ob alle Patientinnen und Patienten mit AERD im Vorfeld sowie auch im Rahmen der Studie SYNAPSE adäquat behandelt worden sind.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SYNAPSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus. Mepolizumab sei entsprechend der Fachinformation [10] verabreicht worden und die Standardtherapie, die die Patientinnen und Patienten in beiden Armen erhielten, entspreche der leitliniengerechten Standardtherapie für CRSwNP [11]. Weiterhin entsprächen die demografischen Merkmale wie Alter- und Geschlechtsverteilung der Patientinnen und Patienten in der Studie denen im deutschen Versorgungsalltag [14].

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

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - VAS nasale Obstruktion
  - VAS nasaler Ausfluss
  - VAS Schleim im Rachenraum
  - VAS Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich
  - VAS Verlust des Geruchssinns
  - 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22; Gesamtscore)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs

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

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	VAS nasale Obstruktion	VAS nasaler Ausfluss	VAS Schleim im Rachenraum	VAS Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich	VAS Verlust des Geruchsinns	SNOT-22 (Gesamtscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
SYNAPSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>
<p>a. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Fließtext</p> <p>b. ein Ereignis enthalten, das sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein kann (Placeboarm „Akute Sinusitis“)</p> <p>c. Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

### Auswertungszeitraum

Der pU legt Auswertungen zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Woche 52) sowie zum Ende der Nachbeobachtungsphase (Woche 76) vor. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Ergebnisse zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase betrachtet, da Mepolizumab für die Dauertherapie zugelassen ist und ein Behandlungsende nach 52 Wochen somit gemäß Fachinformation nicht vorgesehen ist [10]. Zudem ging nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten nach Ende der doppelblinden Behandlung in die bezüglich der Studienmedikation behandlungsfreie Nachbeobachtungsphase bis Woche 76 über (siehe Abschnitt 2.3.2).

### Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

#### *Anmerkung zur Auswahl der relevanten Operationalisierung*

Für alle eingeschlossenen Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU präspezifizierte stetige Auswertungen und post hoc durchgeführte Responderanalysen mit unterschiedlichen Responsekriterien vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [15] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Responderanalysen herangezogen.

### ***Ersetzungsstrategien***

Der pU gibt für den Endpunkt nasale Obstruktion (VAS) an, dass den Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation (zur Definition siehe Abschnitt 2.3.2) oder einer Sinuplastie unterzogen haben, der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen wird, obgleich bei diesen Patientinnen und Patienten kein Therapieabbruch erfolgte und in den nachfolgenden Visiten weiter Daten erhoben wurden. Aufgrund der Angaben zu den ersetzten Werten für den Endpunkt nasale Obstruktion (VAS), sowie den Ereignisanteilen im Endpunkt Nasenpolypen-Operation ist allerdings davon auszugehen, dass eine solche Ersetzung basierend auf der Durchführung einer Sinuplastie nicht vorlag. Weiterhin wurde Patientinnen und Patienten mit fehlenden Daten der schlechteste beobachtete Wert vor Studienabbruch oder der fehlenden Visite zugeordnet. Die Ersetzungsstrategie des pU, welche als Non-Responder-Ersetzung zu verstehen ist, war präspezifiziert.

Obwohl sich der pU zu den weiteren Endpunkten zur Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht bezüglich vorgenommener Ersetzungen äußert, ist davon auszugehen, dass ein identisches Vorgehen gewählt wurde. Bestätigt wird diese Annahme durch die im Anhang von Modul 4 A dargestellten Angaben zu den Endpunkten SNOT-22 und SF-36v2. Hieraus ist ersichtlich, dass Patientinnen und Patienten mit Nasenpolypen-Operation, mit fehlenden Werten oder mit Studienabbruch als Non-Responder in die Analysen eingingen.

Nasenpolypen-Operationen im Anwendungsgebiet schwere CRSwNP stellen nicht das Ende aller Therapien für die Patientin bzw. den Patienten dar. Bei der Krankheitsschwere der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist darüber hinaus davon auszugehen, dass die Polypen rasch nachwachsen. Die Durchführung einer Nasenpolypen-OP im Anwendungsgebiet ist damit Teil der Therapiestrategie. Medikamentöse Behandlungen wie INCS als Dauertherapie und OCS (bei Bedarf als Schubtherapie) und die (minimalinvasive) chirurgische Entfernung der Nasenpolypen ergänzen sich im Therapiekonzept, da wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, Patientinnen und Patienten nach einer Nasenpolypen-Operation weiterhin mit der Studienmedikation behandelt und weiterhin Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 52 erhoben wurden. Diese Daten sind für die Nutzenbewertung relevant, gehen jedoch in die vorgelegten Auswertungen der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ein. In der vorliegenden Situation werden die vom pU vorgelegten Auswertungen mit der beschriebenen Ersetzungsstrategie (siehe oben) zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Da jedoch unklar ist, wie sich die vom pU ersetzten Daten nach Nasenpolypen-Operation auf die Effekte auswirken, sind statistisch signifikante Effekte in der vorliegenden Bewertung nicht quantifizierbar.

### ***Symptomatik (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich, Verlust des Geruchssinns)***

Zur Erhebung der Symptome nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns wurde jeweils eine VAS verwendet. Darüber hinaus wurde ein Symptom-Gesamtscore (Gesamtsymptomlast)

ebenfalls mittels VAS erhoben. Die Erhebung der Symptome bzw. der Gesamtsymptomlast erfolgte täglich in einem elektronischen Patiententagebuch. Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten, auf einer VAS-Skala von 0 bis 100 anzugeben, wie belastend sie die Symptome ihrer Rhinosinusitis empfinden. Dabei bedeutet ein Wert von 0 „gar keine Beschwerden“ und ein Wert von 100 „so schlecht, wie man es sich vorstellen kann“. Die VAS-Werte wurden vom pU anschließend von 100 auf 10 transformiert.

Der pU gibt an, die Responderanalysen für Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Baseline (definiert als Mittelwert über die letzten 7 Tage vor dem Tag der Randomisierung) darzustellen. Hierbei ist unklar, wann eine Patientin bzw. ein Patient als Responder gewertet wird. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass der pU bezüglich der präspezifizierten Auswertung zur Veränderung von Baseline zu Woche 49 bis 52 den Mittelwert dieser 4-wöchigen Zeitspanne verwendet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ein identisches Vorgehen des pU für die Responderanalysen angenommen.

Für die Responderanalysen wählt der pU das Responsekriterium von 15 %, was einer Verbesserung um  $\geq 1,5$  Punkte bei einer Skalenspannweite von 10 entspricht. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Symptompunkte nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns eingeschlossen, da hiermit die charakteristischen Einzelsymptome der schweren CRSwNP differenzierter abgebildet werden als ein mittels VAS abgefragter Symptom-Gesamtscore.

### ***SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis)***

Der SNOT-22 ist ein krankheitsspezifischer, patientenberichteter Fragebogen mit 22 Einzelfragen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Dabei wird jede Frage auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet. Aus den Einzelscores je Frage wird ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen. Da mit diesem Fragebogen vor allem Beeinträchtigungen durch Symptome (z. B. verstopfte Nase, laufende Nase, postnasale Sekretion, verminderter Geruchs- / Geschmackssinn) erhoben werden, wird der Fragebogen der Morbidität zugeordnet.

Für die Responderanalysen stellt der pU im Dossier sowohl Auswertungen zum Responsekriterium von 15 %, was einer Verbesserung um  $\geq 16,5$  Punkte auf einer Skalenspannbreite von 110 entspricht, wie auch eine Minimal important Difference (MID) mit einer Verbesserung von  $\geq 8,9$  Punkten dar [16]. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse zur Verbesserung um  $\geq 8,9$  Punkte heran.

Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zum Responsekriterium von 15 % herangezogen. Die Ergebnisse zur Verbesserung  $\geq 8,9$  Punkte werden in Anhang C dargestellt.

**SF-36v2**

Der pU legt in Modul 4 A für den physischen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) präspezifizierte stetige Auswertungen und post hoc durchgeführte Responderanalysen vor. Für die Responderanalysen stellt der pU Ergebnisse für das Responsekriterium von 15 % dar, was einer Verbesserung um  $\geq 9,4$  Punkte (PCS) bzw.  $\geq 9,6$  Punkte (MCS) entspricht. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU Responderanalysen zur MID für eine Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte für beide Summenscores heran.

Der pU geht dabei nicht auf die nötige Normierung der Skalenspannweite von 100 auf 63 (PCS) bzw. 64 (MCS) ein, die die Voraussetzung für die Anwendung der Responsekriterien von 15 % bzw. der MID  $\geq 5$  ist [17]. Zusätzlich sind die Analysen der stetigen Ergebnisse, die in Modul 4 A dargestellt sind, nicht die zu den Summenscores MCS und PCS, sondern stattdessen Ergebnisse einzelner Domänen („physical functioning“ statt des PCS und „mental health“ statt des MCS). Damit ist unklar, ob die vom pU berichteten Ergebnisse zum SF-36v2 tatsächlich auf den jeweiligen Summenscores des MCS und PCS beruhen oder auf deren Einzeldomänen.

Aufgrund der genannten Unklarheiten sind die Daten des SF-36v2 nicht verwertbar und werden somit nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

**Nebenwirkungen**

Es wird davon ausgegangen, dass der pU die Nebenwirkungen über den ganzen Erhebungszeitraum, für alle Patientinnen und Patienten beobachtet, unabhängig davon, ob ein Therapieabbruch stattfand oder eine Nasenpolypen-Operation durchgeführt wurde (siehe Tabelle 8). Damit gilt zunächst für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, dass zum einen OP-assoziierte UEs in die Erhebung der UEs eingegangen sind. Zum anderen gehen UEs in die Analysen ein, welche zwar durch die Therapie, jedoch erst nach der Nasenpolypen-Operation aufgetreten sind. Aus den in der Studie SYNAPSE aufgetretenen UEs, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), ist ersichtlich, dass sowohl für den Endpunkt SUEs als auch für den Endpunkt Abbruch wegen UEs keine direkt OP-assoziierten Ereignisse aufgetreten sind. Lediglich bei den UEs liegt in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ein geringer Anteil an möglicherweise OP-assoziierten UEs vor.

**Abbruch wegen UEs**

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.4.2), trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	VAS nasale Obstruktion	VAS nasaler Ausfluss	VAS Schleim im Rachenraum	VAS Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich	VAS Verlust des Geruchssinns	SNOT-22 (Gesamtscore)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	
SYNAPSE	N	N	H <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>	N	N <sup>c</sup>
<p>a. hoher und unterschiedlicher Anteil an im Studienverlauf ersetzter Werte (siehe Fließtext)</p> <p>b. keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.4.1)</p> <p>c. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte Mortalität und SUEs als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität erhoben mittels VAS (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns) sowie SNOT-22 ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Grund hierfür ist der hohe und zwischen den Studienarmen unterschiedliche Anteil an ersetzten Werten (Interventionsarm 19 % vs. Placeboarm 32 %), der sich hauptsächlich aus der vom pU gewählten Ersetzungsstrategie ergibt, bei der erhobene Werte ersetzt werden (siehe Abschnitt 2.4.1).

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den SF-36v2, sind nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.4.1). Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.4.1).

### Aussagesicherheit

Für die Studie SYNAPSE ergeben sich Unsicherheiten (siehe Abschnitt 2.3.2), die insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit führen. Daher können auf Basis der in der Studie

SYNAPSE gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Mepolizumab + Mometasonfuroat zu Placebo + Mometasonfuroat bei Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SYNAPSE</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	206	0 (0)	201	0 (0)	-
<b>Morbidität</b>					
VAS Symptom-Gesamtscore (ergänzend dargestellt) <sup>c</sup>	206	139 (67)	201	90 (45)	0,66 [0,55; 0,80] <sup>d</sup> ; < 0,001
VAS nasale Obstruktion <sup>c</sup>	206	140 (68)	201	93 (46)	0,68 [0,56; 0,82] <sup>d</sup> ; < 0,001
VAS nasaler Ausfluss <sup>c</sup>	206	140 (68)	201	93 (46)	0,68 [0,56; 0,82] <sup>d</sup> ; < 0,001
VAS Schleim im Rachenraum <sup>c</sup>	206	133 (65)	201	92 (46)	0,71 [0,58; 0,86] <sup>d</sup> ; < 0,001
VAS Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich <sup>c</sup>	206	126 (61)	201	87 (43)	0,71 [0,58; 0,87] <sup>d</sup> ; < 0,001
VAS Verlust des Geruchssinns <sup>c</sup>	206	92 (45)	201	50 (25)	0,56 [0,40; 0,75] <sup>d</sup> ; < 0,001
SNOT-22 Gesamtscore <sup>c</sup>	205	142 (69)	198	90 (45)	0,66 [0,54; 0,79] <sup>d</sup> ; < 0,001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>f</sup>			keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>		
psychischer Summenscore (MCS) <sup>g</sup>			keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>		
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>i</sup>	206	169 (82)	201	168 (84)	-
SUEs <sup>j</sup>	206	12 (6)	201	13 (6)	0,90 [0,38; 2,04]; 0,831
Abbruch wegen UEs	206	4 (2)	201	4 (2)	0,98 [0,22; 4,33]; > 0,999

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von 2 separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik</p> <p>b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18])</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme der Scores um <math>\geq 1,5</math> Punkte des Mittelwerts aus Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Studienbeginn (7 Tage vor Randomisierung) bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>d. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Mometasonfuroat vs. Mepolizumab + Mometasonfuroat</p> <p>e. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Gesamtscores um <math>\geq 16,5</math> Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung) bei einer Skalenspannweite von 0 bis 110. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung) bei einer normierten Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn (Randomisierung) bei einer normierten Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>h. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>i. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können</p> <p>j. ein Ereignis enthalten, das sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein kann (Placeboarm „Akute Sinusitis“)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.3.2).

## Mortalität

### Gesamtmortalität

In der Studie SYNAPSE traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich, Verlust des Geruchssinns***

Für die Endpunkte nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben über eine VAS, zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 1,5$  Punkte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS.

### ***SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis)***

Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um  $\geq 16,5$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***SF-36v2***

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36v2, liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

## **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (18 bis < 40 Jahre / 40 bis 64 Jahre /  $\geq$  65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Krankheitsschwere (Anzahl vorheriger Nasenpolypen-Operationen: 1, 2, > 2)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren für die primären Endpunkte präspezifiziert.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen sind nicht verwertbar. Dies hat folgende Gründe:

Für die Morbiditätsendpunkte nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben mittels einer VAS, ist anhand der Angaben des pU davon auszugehen, dass die Subgruppenanalysen auf den stetigen Auswertungen beruhen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist allerdings eine Analyse basierend auf der herangezogenen Responderanalyse mit Responsekriterium von 15 % ( $\geq$  1,5 Punkte) relevant (siehe Abschnitt 2.4.1).

Die Subgruppenanalysen zu dem Morbiditätsendpunkt SNOT-22 und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben über den SF-36v2) basieren auf Responderanalysen, die auf Grundlage von Responsekriterien durchgeführt wurden, die in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Für den SNOT-22 wählt der pU die MID  $\geq$  8,9 Punkte als Grundlage für die Analyse. Für die Nutzenbewertung wären jedoch Subgruppenanalysen basierend auf dem Responsekriterium von 15 % ( $\geq$  16,5 Punkte) relevant. Diese legt der pU allerdings nicht vor. Für die Summenscores PCS und MSC des SF-36v2 wählt der pU jeweils die MID  $\geq$  5 Punkte. Auch hier wäre eine Analyse basierend auf dem Responsekriterium von 15 % ( $\geq$  9,4 Punkte für den PCS bzw.  $\geq$  9,6 Punkte für den MCS) relevant.

Unabhängig davon sind die Ergebnisse zum SF-36v2 allerdings nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.4.1).

Weiterhin geht aus der Darstellung des pU nicht hervor, welche Methodik zur Berechnung der Subgruppenergebnisse und zur Durchführung der Interaktionstestung verwendet wurden. Auch gibt der pU für die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten SNOT-22, SF-36v2 und Nebenwirkungen nicht an, auf welchem Effektmaß die Interaktionstestungen basieren. Es ist zu vermuten, dass das Odds Ratio (OR) zur Durchführung der Interaktionstestungen verwendet wurde. Erforderlich wäre jedoch ein Test auf Subgruppeneffekte bezüglich des Effektmaßes relatives Risiko (RR). Bei den 2 Effektmaßen kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Beurteilung einer Effektmodifikation kommen.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

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

### 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, wird der Vergleich von Mepolizumab (als Zusatztherapie mit INCS) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die vorgenommene Ersetzungsstrategie für Patientinnen und Patienten, die sich in der Behandlungsphase einer Nasenpolypen-Operation unterzogen, beeinflusst. Aufgrund dieser Einschränkung ist der Zusatznutzen auf Endpunktebene nicht quantifizierbar (siehe Tabelle 14).

#### Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den verschiedenen Endpunkten zur Symptomatik handelt, hängt von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome. Es wird daher auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen.

#### *Symptomatik (nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns)*

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10 im Mittel einen VAS-Score zwischen 7,8 (Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich) und 9,7 (Verlust des Geruchssinns) auf. Bei den übrigen mittels VAS abgefragten Symptomen lag der Mittelwert zu Studienbeginn bei ca. 9. Obgleich keine Referenz für eine Schweregradeinteilung für die abgefragten Symptome vorliegt, liegen die Werte nah an bzw. auf der oberen Grenze der Skala, die eine maximale Symptomschwere bedeutet. Aus diesem Grund werden die Endpunkte nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU äußert sich nicht explizit zur Einstufung der Endpunkte hinsichtlich der Endpunktkategorie, geht allerdings auch von einer schweren Symptomlast aus.

**SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis)**

Für den Endpunkt SNOT-22-Gesamtscore liegen keine Informationen zu einem Schwellenwert vor, anhand dessen die Schwere der durch den SNOT-22 erhobenen Symptome zu Studienbeginn als schwerwiegend oder schwer eingeschätzt werden kann. Daher wird der Endpunkt SNOT-22 in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Der pU nimmt keine Einstufung der Endpunktkategorie vor.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Mometasonfuroat (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: -	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
VAS nasale Obstruktion Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	68 % vs. 46 % RR: 0,68 [0,56; 0,82] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
VAS nasaler Ausfluss Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	68 % vs. 46 % RR: 0,68 [0,56; 0,82] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
VAS Schleim im Rachenraum Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	65 % vs. 46 % RR: 0,71 [0,58; 0,86] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
VAS Schmerz/ Druckgefühl im Gesichtsbereich Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	61 % vs. 43 % RR: 0,71 [0,58; 0,87] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
VAS Verlust des Geruchssinns Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte	45 % vs. 25 % RR: 0,56 [0,40; 0,75] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
SNOT-22 Gesamtscore Verbesserung um $\geq 16,5$ Punkte	69 % vs. 45 % RR: 0,66 [0,54; 0,79] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Mometasonfuroat (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS) Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS) Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	6 % vs. 6 % RR: 0,90 [0,38; 2,04]; p = 0,831	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2 % vs. 2 % RR: 0,98 [0,22; 4,33]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Mometasonfuroat vs. Mepolizumab + Mometasonfuroat</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mepolizumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Mometasonfuroat

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VAS nasale Obstruktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar</li> <li>▪ VAS nasaler Ausfluss: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar</li> <li>▪ VAS Schleim im Rachenraum: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar</li> <li>▪ VAS Schmerz/ Druckgefühl im Gesichtsbereich: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar</li> <li>▪ VAS Verlust des Geruchssinns: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar</li> </ul> nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SNOT-22 Gesamtscore: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar</li> </ul>	-
Es liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.	
SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen von jeweils nicht quantifizierbarem Ausmaß. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 und Abschnitt 2.4.1 beschriebenen Limitationen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das Krankheitsbild der schweren CRSwNP nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Mepolizumab [10,19]. Demnach wird Mepolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Zusatzbehandlung mit INCS bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, angewendet.

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

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf in der Gewährleistung einer zuverlässigen und wirksamen Langzeittherapie zur Behandlung der schweren CRSwNP, wodurch Behandlungen mit SCS und wiederholte operative Eingriffe vermieden werden sollen. Darüber hinaus sollen krankheitsbedingte Symptome und Rezidive verringert und letztlich die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, welche in Tabelle 17 zusammengefasst dargestellt und anschließend beschrieben werden:

Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CRSwNP im Zeitraum 2015 bis 2019 in der GKV, davon	329 461
2	Patientinnen und Patienten mit $\geq 3$ INCS Verordnungen im Jahr 2019, davon	51 856
3	Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP (vorheriger Behandlung mit SCS und / oder einem chirurgischen Eingriff, davon)	18 085
4	Patientinnen und Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle	11 329
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation hochgerechnet für das Jahr 2021	11 332–11 337

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

### Datengrundlage der GKV-Routinedatenanalyse

Grundlage für die Ermittlung der in der Folge beschriebenen Patientenzahlen bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2021 [14,20]. Der Datensatz setzt sich laut pU aus longitudinalen Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkasse AOK PLUS zusammen, welcher ca. 3,4 Millionen Versicherte aus den Regionen Sachsen und Thüringen umfasst. Dies entspricht nach Angaben des pU circa 4,4 % der gesetzlich versicherten Bevölkerung in Deutschland. Der Erhebungszeitraum der Daten umfasst die Jahre 2015 bis 2019. Die Ergebnisse aus dieser Routinedatenanalyse wurden für jeden einzelnen Herleitungsschritt nach Alter und Geschlecht stratifiziert. Anschließend wurden sie auf Basis der KM6-Statistik (Stand: 16.08.2019) [21] auf die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland hochgerechnet. Die KM6-Statistik liefert nur Daten für die Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen. Für das Anwendungsgebiet sind jedoch Erwachsene ab 18 Jahren relevant. Daher wurde laut pU ein Näherungswert geschätzt, indem der Anteil der 18- und 19-Jährigen an der gesamten deutschen Bevölkerung mit der GKV-Gesamtbevölkerung multipliziert wurde. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden dargestellt.

#### Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CRSwNP im Zeitraum 2015 bis 2019 in der GKV

Laut Ausführungen des pU wurden alle Personen betrachtet, die durchgehend im Erhebungszeitraum 01.01.2015 bis 31.12.2019 versichert waren. In die Analyse wurden alle Versicherte eingeschlossen, die zum Zeitpunkt ihrer 1. Diagnose  $\geq 18$  Jahre alt waren.

Da es keinen spezifischen Diagnosecode für die CRSwNP gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) gibt, bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CRSwNP anhand der ICD-10-Diagnosecodes J33 (Nasenpolypen) und J32 (chronische Sinusitis). Im Rahmen der Analyse wurde der Diagnosecode J33 als Hauptdiagnose verwendet. Der Diagnosecode J32 wird laut pU

überwiegend für die Diagnose der chronischen Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen herangezogen. Nach Definition des pU liegt eine gesicherte Diagnose der CRSwNP vor, wenn mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- $\geq 2$  bestätigte ambulant codierte Diagnosen J33 (Nasenpolyp) gemäß ICD-10-GM durch einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt (HNO-Arzt) (Fachgruppenschlüssel: 19 und 20) in 2 verschiedenen Quartalen innerhalb von 12 Monaten (M2Q-Kriterium)
- $\geq 1$  stationär codierte Hauptdiagnose J33
- $\geq 1$  stationäre codierte Nebendiagnose J33, sofern während desselben Krankenhausaufenthaltes eine Hauptdiagnose J32 (chronische Sinusitis) codiert wurde
- $\geq 2$  stationär codierte Nebendiagnosen CRSwNP (J33) [20]

Auf Basis von 11 495 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die diese Kriterien erfüllten, gibt der pU hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 329 461 erwachsene Patientinnen und Patienten mit CRSwNP an.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit $\geq 3$ Verordnungen INCS im Jahr 2019**

Um von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die zusätzlich INCS anwenden, mussten bei ihnen im Jahr 2019  $\geq 3$  INCS Verordnungen vorliegen. Dabei war es erforderlich, dass die einzelnen Verordnungen der INCS aus demselben Quartal wie eine Diagnose mit CRSwNP stammten und von der diagnosestellenden HNO-Ärztin oder dem diagnosestellenden HNO-Arzt ausgestellt wurden.

Für INCS wurden die folgenden Wirkstoffe über ihre Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Codes (in Klammern angegeben) berücksichtigt: Beclometason (R01AD01 und R03BA01), Flunisolid (R01AD04), Budesonid (R01AD05 und R03BA02), Betamethason (R01AD06), Fluticason (R01AD08 und R03BA05), Mometason (R01AD09), Triamcinolon (R01AD11), Fluticasonfuroat (R01AD12), Fluocortin (R01AD21), Dexamethason, Kombinationen (R01AD53), Fluticason Kombinationen (R01AD58) und Ciclesonid (R01AD13).

Auf Basis von 1859 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die diese Kriterien erfüllten, gibt der pU hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 51 856 erwachsene Patientinnen und Patienten mit CRSwNP mit  $\geq 3$  INCS Verordnungen für das Jahr 2019 an.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP (vorherige Behandlung mit SCS und / oder einem chirurgischen Eingriff)**

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem schweren Krankheitsverlauf als Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit SCS und / oder einen chirurgischen Eingriff vor der ersten INCS Verordnung im Jahr 2019 (Schritt 2) hatten. Dabei zitiert er das EPOS [22], nach welchem SCS und chirurgische Eingriffe insbesondere bei schwerer CRSwNP angewendet werden.

Aus Schritt 2 identifizierte Patientinnen und Patienten wurden demnach eingeschlossen, wenn sie mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllten:

- 24 Monate vor der ersten INCS-Verordnung im Jahr 2019 (d. h. im Zeitraum der Jahre 2017 bis 2019) und im selben Quartal wie eine ambulante Diagnose J33:  
mindestens 1 vorangegangene Verordnung von SCS, die von der diagnosestellenden HNO-Ärztin oder dem diagnosestellenden HNO-Arzt ausgestellt wurde, und / oder
- im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2019 im Abstand von mindestens 4 Quartalen vor der letzten im Jahr 2019 dokumentierten Diagnose J33:  
mindestens 1 chirurgischer Eingriff.

Für SCS wurden die folgenden Wirkstoffe über ihre ATC-Codes (in Klammern angegeben) berücksichtigt: Methylprednisolon (H02AB04), Paramethason (H02AB05), Prednisolon (H02AB06), Prednison (H02AB07), Triamcinolon (H02AB08), Hydrocortison (H02AB09), Cortison (H02AB10), Betamethason-Depot (H02AB51) und Methylprednisolon-Depot (H02AB54).

Für chirurgische Eingriffe wurden die folgenden Operationen-und-Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes berücksichtigt: 5-222.20, 5-222.21, 5-224.63, 5-224.64 sowie Kombinationen aus mindestens 2 der folgenden OPS-Codes: 5-221.6, 5-222.2, 5.

Auf Basis von 630 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die diese Kriterien erfüllten, gibt der pU hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 18 085 erwachsene Patientinnen und Patienten mit CRSwNP mit  $\geq 3$  INCS Verordnungen im Jahr 2019 sowie eine vorherige Verordnung mit SCS und / oder einen chirurgischen Eingriff an.

#### **Schritt 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP und unzureichender Krankheitskontrolle**

Um von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die zusätzlich eine unzureichende Krankheitskontrolle hatten, mussten sie nach der 1. Behandlung mit SCS oder des 1. chirurgischem Eingriffs (für zugehörige Kriterien siehe Schritt 3) bis zum 31.12.2019

- mindestens 1 anschließende Verordnung von SCS oder
- mindestens 1 anschließenden chirurgischen Eingriff aufweisen.

Auf Basis von 395 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die diese Kriterien erfüllten, gibt der pU hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 11 329 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CRSwNP und  $\geq 3$  INCS Anwendungen, sowie einer vorherigen SCS-Verordnung und / oder einen chirurgischen Eingriff und eine nachfolgende Behandlung mit SCS oder einen chirurgischen Eingriff für das Jahr 2019 an. Dies entspricht laut pU einem Anteilswert von 0,018 % an allen gesetzlich Versicherten.

## **Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation hochgerechnet für das Jahr 2021**

Zur Extrapolation der Werte auf das Jahr 2021 legt der pU den ermittelten Anteil zur Prävalenz bei erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2019 aus Schritt 4 (0,018 %) für das Jahr 2021 zugrunde. Auf Basis der Angaben der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersjahren [23] schätzt der pU die Gesamtbevölkerung in Deutschland  $\geq 18$  Jahre für den Stichtag 31.12.2021. Ausgehend von einer moderaten Entwicklung der Bevölkerungszahl bestimmt der pU dabei die untere und obere Grenze der Varianten G2L2W1 (niedriges Wanderungssaldo), G2L2W2 (moderates Wanderungssaldo) und G2L2W3 (hohes Wanderungssaldo) und weist eine Spanne von 69 669 000 (Variante G2L2W3) bis 69 700 000 (Variante G2L2W2) Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahre aus. Somit ermittelt er eine Anzahl Patientinnen und Patienten von 11 332 bis 11 337 für die GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Herleitung des pU ist rechnerisch zu einem großen Teil nachvollziehbar.

Es liegen Unsicherheiten hinsichtlich der Auswahl der ATC-Codes und OPS-Codes zur Identifikation der indikationstypischen Arzneimittel sowie Operationen und Prozeduren vor. Die Auswahl wird nicht erläutert und kann daher nicht vollständig nachvollzogen werden.

Weitere methodische Limitationen bestehen in folgenden Herleitungsschritten:

### ***Zu Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CRSwNP im Zeitraum von 2015 bis 2019 in der GKV***

Trotz einer laut pU repräsentativen Alters- und Geschlechtsverteilung dieses Datensatzes, lässt sich angesichts der Gesamtanzahl gesetzlicher Krankenkassen in Deutschland bei der Betrachtung des Datensatzes einer einzigen Krankenkasse die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewerten und ist dadurch mit Unsicherheit behaftet.

Folgende Aspekte sind in diesem Schritt der Routinedatenanalyse methodisch nicht nachvollziehbar:

- Es ist nicht nachvollziehbar, wieso bei dem herangezogenen Zeitraum von 5 Jahren diejenigen Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die bei ihrer 1. Diagnose  $\geq 18$  Jahre sind. Vielmehr ist die Patientengruppe für die Zielpopulation relevant, die im Betrachtungsjahr (hier: 2019)  $\geq 18$  Jahre alt ist.
- Obwohl die Routinedatenanalyse das Einschlusskriterium „ $\geq 1$  stationär codierte Nebendiagnose J33 während desselben Krankenhausaufenthaltes mit Hauptdiagnose J32“ ausweist, ist aus der mitgelieferten Quelle zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten mit diesem Einschlusskriterium bei der Herleitung wohl letztendlich nicht berücksichtigt wurden [14].

Im Rahmen dieses Schrittes wurden Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose CRSwNP innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren (2015 bis 2019) in die Analyse eingeschlossen. Dies führt zu einer weitaus höheren Anzahl an Patientinnen und Patienten mit CRSwNP wie in einem vergleichbaren Herleitungsschritt zu einem vorangegangenen Verfahren im selben Indikationsgebiet aus dem Jahr 2019 [24]. Dort wurden die Patientinnen und Patienten mit CRSwNP über eine Diagnose im Betrachtungsjahr 2017 hergeleitet. Durch die weiteren Herleitungsschritte werden jedoch auch im aktuellen Verfahren Patientinnen und Patienten in einem Betrachtungsjahr, hier 2019, eingeschlossen.

### ***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit CRSwNP mit $\geq 3$ INCS-Verordnungen im Jahr 2019***

Bei dem Herleitungsschritt wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, wenn diese  $\geq 3$  Verordnungen mit INCS erhalten haben. Der pU weist darauf hin, dass die untere Grenze des empfohlenen Jahresverbrauchs bei einer kontinuierlichen Behandlung mit Mometasonfuroat bei 5 Packungen liegt. Er hat davon abweichend einen weniger restriktiven Ansatz von  $\geq 3$  INCS-Verordnungen gewählt, um eine Unterschätzung der Zielpopulation zu vermeiden.

Dies weicht von dem Vorgehen in dem oben erwähnten vorangegangenen Verfahren zu CRSwNP aus dem Jahr 2019 [25] ab, in welchem Patientinnen und Patienten bereits ab einer 1 Verordnung mit INCS eingeschlossen wurden. Dies führt zu einer stärkeren Einschränkung der hier betrachteten Zielpopulation im Vergleich zu dem vorangegangenen Verfahren.

### ***Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP (vorherige Behandlung mit SCS und / oder einem chirurgischen Eingriff)***

Der geforderte Abstand von mindestens 4 Quartalen zwischen der letzten im Jahr 2019 dokumentierten Diagnose einer CRSwNP und eines chirurgischen Eingriffs führt zu einer Unterschätzung. Der pU begründet den Abstand unter anderem damit, dass laut DeConde, et al. (2017) [26] 60 bis 70 % der Patienten noch bis zu 18 Monaten frei von Nasenpolypen sind. Dennoch werden durch dieses Vorgehen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, deren Operation weniger als 4 Quartale vor der letzten dokumentierten Diagnose J33 lag und bei denen seitdem Nasenpolypen erneut aufgetreten sind.

### ***Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP und unzureichender Krankheitskontrolle***

Es bestehen keine verbindlichen Kriterien zur Operationalisierung der unzureichenden Krankheitskontrolle und der schweren Symptomatik. So sind den Fachinformation [10,19] hierzu lediglich Charakteristika der Populationen der Zulassungsstudien zu entnehmen. Eine einheitliche Definition von unzureichender Krankheitskontrolle und schwerer Symptomatik ist jedoch nicht gegeben. Daher ist unklar, inwieweit für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Behandlung mit SCS und / oder eines chirurgischen Eingriffs (siehe Schritt 3) bereits eine schwere Symptomatik vorliegt, ohne dass sie das vom pU geforderte Kriterium einer (weiteren) anschließenden Verordnung von SCS oder eines chirurgischen Eingriffes aufweisen.

Des Weiteren sollten laut G-BA nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die nicht für operative Eingriffe angezeigt sind. Der pU nimmt diesbezüglich keine Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten vor, welche keinen operativen Eingriff benötigen.

### ***Gesamtbewertung***

Die Abfolge der Herleitungsschritte der Zielpopulation ist zwar ähnlich zu dem vorangegangenen Verfahren zu CRSwNP aus dem Jahr 2019 [25], die Schritte unterscheiden sich jedoch methodisch voneinander (siehe Schritte 1 und 2). Dennoch liegt die hier ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (11 332 bis 11 337) innerhalb der damals ermittelten Spanne (10 500 bis 12 572) [25].

Auch hier liegen unterschätzende Aspekte vor, wie z. B. das Kriterium eines Abstands von mindestens 4 Quartalen zwischen der letzten im Jahr 2019 dokumentierten CRSwNP-Diagnose und eines vorherigen chirurgischen Eingriffs, sodass nicht alle relevanten Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden (siehe Schritt 3).

Zudem führt auch die hier vorgenommene Operationalisierung zur Krankheitskontrolle tendenziell zu einer Unterschätzung.

Daher kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass wie im vorangegangenen Verfahren, eine Unterschätzung der ermittelten Anzahl in der GKV-Zielpopulation vorliegt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentliche Änderung zum Anteil der Prävalenz der schweren CRSwNP in Deutschland zu erwarten ist und eine Änderung lediglich auf eine veränderte Gesamtbevölkerung zurückzuführen ist. Zur Inzidenz macht er keine Angaben.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

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

Der G-BA hat für Mepolizumab als Zusatztherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat).

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

Zusätzliche Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Mepolizumab, Budesonid und Mometasonfuroat entsprechen den Fachinformationen [9,10,19,27,28].

Da in den Fachinformationen zu Mepolizumab, Budesonid und Mometasonfuroat [9,10,19,27,28] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation von Mepolizumab [10,19].

Für Budesonid setzt der pU eine Spanne von 256 µg [28] bis 400 µg [27] als Verbrauch pro Behandlungstag an. Er geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Höchstdosis (400 µg) an Budesonid angezeigt ist und die empfohlene Anfangsdosis (256 µg) nur in Einzelfällen verabreicht wird. Er weist zudem darauf hin, dass gemäß den Fachinformationen als Erhaltungsdosis die kleinste Dosis gewählt werden sollte, die eine ausreichende Symptombefreiheit garantiert [27,28]. Dadurch können der Verbrauch und folglich die Kosten von den Angaben des pU abweichen.

Für Mometasonfuroat ergibt sich die vom pU veranschlagte untere Grenze des Verbrauchs aus einer kontinuierlichen Anfangsdosis von 2 Sprühstößen (jeweils 50 µg) pro Nasenloch 1-mal täglich (Gesamttagesdosis 200 µg) und entspricht der Fachinformation [9]. Die obere Grenze des Verbrauchs leitet der pU daraus ab, dass nach 5 bis 6 Wochen bei nicht angemessener Kontrolle der Symptome die Dosis auf 2 Sprühstöße (jeweils 50 µg) pro Nasenloch 2-mal (Gesamttagesdosis 400 µg) täglich erhöht werden kann [9]. Für die obere Grenze veranschlagt der pU diese erhöhte Dosis für alle Behandlungstage. Dies ist bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass eine Reduktion bis zur niedrigsten möglichen Dosis, durch die eine effektive Verbesserung der Symptome erreicht werden kann, erfolgen sollte [9]. Der pU geht allerdings davon aus, dass für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Höchstdosis (400 µg) an Mometasonfuroat angezeigt ist und die Anfangsdosis (200 µg) nur in Einzelfällen verabreicht wird. Werden geringere Dosen eingesetzt als vom pU veranschlagt, so sind der entstehende Verbrauch und folglich die Kosten entsprechend geringer.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Mepolizumab sowie Budesonid und Mometasonfuroat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, dass keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen [9,10,27,28] ergeben, entstehen. Das ist für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie und für Mepolizumab als Darreichungsform Fertigspritze bzw. -pen nachvollziehbar.

Es fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe für Mepolizumab, die für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [19] an, die der pU nicht berücksichtigt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Mepolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 16 162,81 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten (für Mepolizumab). Die Angaben sind plausibel. Durch die Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden entstehen zusätzliche Kosten. Für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen zusätzlich Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten zu Budesonid und Mometasonfuroat bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben sind (bis auf marginale Abweichungen im Cent-Bereich) unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) plausibel.

Der pU veranschlagt für Budesonid und Mometasonfuroat keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das ist nachvollziehbar.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU beschreibt korrekt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [10]. Es sei davon auszugehen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Der pU geht zudem von einem tendenziell geringeren Versorgungsanteil für die CRSwNP aus, da einige Patientinnen und Patienten aufgrund von Asthma als Komorbidität bereits mit Mepolizumab therapiert würden. Mepolizumab sei bereits zugelassen bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Mepolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Mepolizumab (als Zusatztherapie)	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind	11 332– 11 337	Die Angabe des pU liegt innerhalb einer ermittelten Spanne eines vorangegangenen Verfahrens (10 500 bis 12 572) [25]. Es liegen unterschätzende Aspekte vor, wie z. B. das Kriterium eines Abstands von mindestens 4 Quartalen zwischen der letzten im Jahr 2019 dokumentierten CRSwNP-Diagnose und eines vorherigen chirurgischen Eingriffs, sodass nicht alle relevanten Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden. Zudem führt auch die hier vorgenommene Operationalisierung zur Krankheitskontrolle tendenziell zu einer Unterschätzung. Daher kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass eine Unterschätzung der ermittelten Anzahl in der GKV-Zielpopulation vorliegt.
a. Angabe des pU CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemische Kortikosteroide			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Mepolizumab (als Zusatztherapie)	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind	16 162,81	0	0	16 162,81	Die Angabe ist plausibel für die Darreichungsform Fertigpen bzw. Fertigspritze. Durch die Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden entstehen zusätzliche Kosten. Für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen zusätzlich Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an.
Budesonid (intranasal)		144,40–199,10	0	0	144,40–199,10	Die Angaben sind unter dem vom pU veranschlagten Verbrauch plausibel.
Mometasonfuroat (intranasal)		120,46–240,92	0	0	120,46–240,92	
<p>a. Angaben des pU CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*„Mepolizumab sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von CRSwNP verschrieben werden.*

*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.*

*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.*

*Spezifische Angaben zur Dosierung können Abschnitt 4.2 der Fachinformation entnommen werden.*

*Mepolizumab ist nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht.*

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

*Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln (Abschnitt 4.5), zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6), zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7) können der Fachinformation entnommen werden.*

*In einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit CRSwNP waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (18%) und Rückenschmerzen (7%). Systemisch allergische/ Überempfindlichkeitsreaktionen wurden von <1% der CRSwNP-Patienten berichtet.*

*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 (Abschnitt 6.4) sowie für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6) können der Fachinformation entnommen werden.*

*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*

*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.*

*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.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps - SYNAPSE (Study in NASal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab) (NP-205687\_!Study-report). 2020.
4. Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps (NCT03085797) [online]. 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085797>.
5. A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps (2016-004255-70) [online]. 2017. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004255-70>.
6. Han JK, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021.
7. European Medicines Agency. CRSwNP Consolidated Response Document [unveröffentlicht]. 2021.
8. European Medicines Agency. Nucala; Assessment Report [online]. 2021 [Zugriff: 10.02.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0035-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
9. Cipla. Fachinformation Mometasonfuroat Cipla 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension. 2019.
10. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigen, Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Stuck BA, Beule A, Jobst D et al. Leitlinie „Rhinosinusitis“ –Langfassung. *HNO* 2018; 66(1): 38-74.
12. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58: I-+.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/764/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
14. Ingress Health. Disease Burden of Patients with Nasal Polyps in Germany: A Claims Database Study (Results Presentation). 2021.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
16. Hopkins C, Gillett S, Slack R et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol 2009; 34(5): 447-454.
17. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Quality Metric; 2011.
18. Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computational Statistics & Data Analysis 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
19. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 14.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Starry A, Hardtstock F, Wilke T et al. Epidemiology and treatment of patients with Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRS<sub>NP</sub>) - A real-world evidence study from Germany (Manuscript Draft). 2021.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres) [online]. 2019. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
22. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012; 50(1): 1-12.
23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 [online]. 2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.03.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-96\\_Dupilumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-96_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

25. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/507/#dossier>.
26. DeConde AS, Mace JC, Levy JM et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope 2017; 127(3): 550-555.
27. Aristo Pharma. Fachinformation Aquacort 50 Mikrogramm Nasenspray [online]. 2019. URL: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Aquacort-50-Mikrogramm-Nasenspray\\_365161/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Aquacort-50-Mikrogramm-Nasenspray_365161/fachinformation).
28. Hexal. Fachinformation Budes 32 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Budes 64 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray [online]. 2020. URL: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Budes-32-Mikrogramm-Spruehstoss-Nasenspray-Suspension\\_524633/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Budes-32-Mikrogramm-Spruehstoss-Nasenspray-Suspension_524633/fachinformation).

**Anhang A Suchstrategien****Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

<b>Suchstrategie</b>
mepolizumab OR SB-240563

**2. *EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
mepolizumab* OR sb-240563 OR sb240563

**3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
mepolizumab OR sb-240563 OR sb240563 OR sb 240563

### Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nasenpolypen-Operation

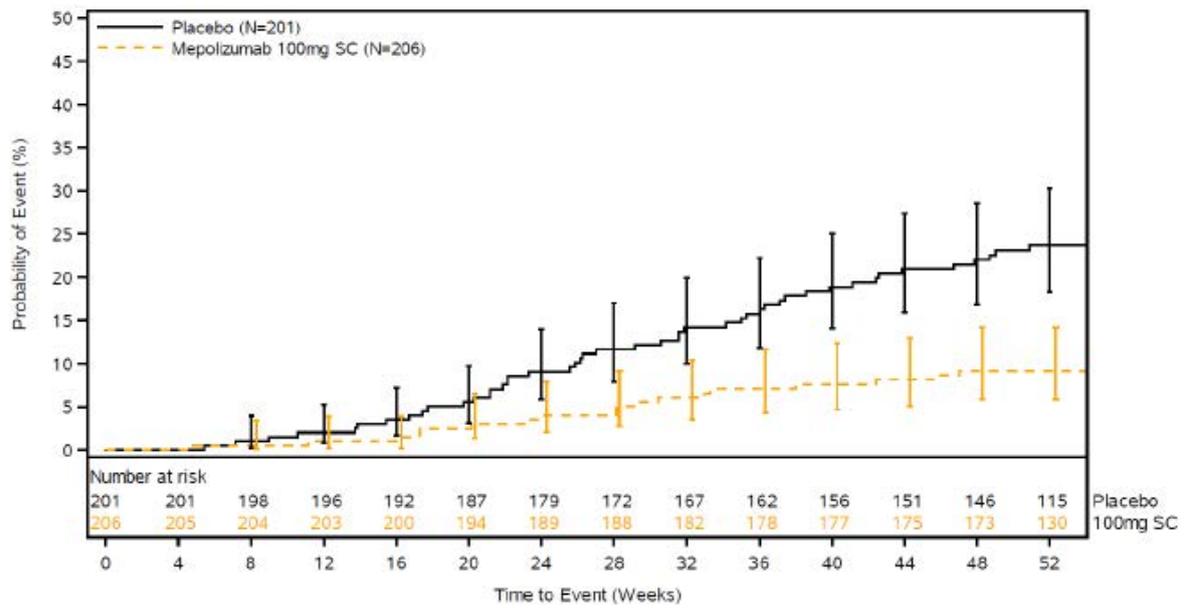


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Nasenpolypen-Operation, Studie SYNAPSE, Woche 52

**Anhang C Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zum SNOT-22**

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SYNAPSE</b>					
<b>Morbidität</b>					
SNOT-22 Gesamtscore <sup>c</sup>	205	150 (73)	198	106 (54)	0,73 [0,62; 0,86] <sup>d</sup> ; < 0,001
<p>a. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von 2 separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik</p> <p>b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18])</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Gesamtscores um <math>\geq 8,9</math> Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung) bei einer Skalenspannweite von 0 bis 110. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>d. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + Mometasonfuroat vs. Mepolizumab + Mometasonfuroat</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; VAS: visuelle Analogskala</p>					

## **Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

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

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

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

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (52-Wochen-Daten)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mepolizumab + Mometasonfuroat N = 206	Placebo + Mometasonfuroat N = 201
<b>SYNAPSE</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	169 (82)	168 (84)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	122 (59)	136 (68)
Nasopharyngitis	52 (25)	46 (23)
Sinusitis	10 (5)	22 (11)
Akute Sinusitis	13 (6)	13 (6)
Infektion der oberen Atemwege	12 (6)	14 (7)
Bronchitis	10 (5)	13 (6)
Mittelohrentzündung	5 (2)	10 (5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	65 (32)	74 (37)
Epistaxis	17 (8)	18 (9)
Oropharyngealer Schmerz	16 (8)	10 (5)
Nasale Polypen	8 (4)	16 (8)
Asthma	4 (2)	18 (9)
Husten	7 (3)	13 (6)
Erkrankungen des Nervensystems	51 (25)	56 (28)
Kopfschmerzen	37 (18)	44 (22)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	40 (19)	38 (19)
Rückenschmerzen	15 (7)	14 (7)
Arthralgie	13 (6)	5 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (18)	37 (18)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (13)	23 (11)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (8)	21 (10)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	15 (7)	16 (8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19 (9)	10 (5)
Gefäßerkrankungen	9 (4)	10 (5)
Psychiatrischen Erkrankungen	11 (5)	7 (3)
Augenerkrankungen	5 (2)	10 (5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  c. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (52-Wochen-Daten)

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

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mepolizumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (52-Wochen-Daten)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Mepolizumab + Mometasonfuroat N = 206	Placebo + Mometasonfuroat N = 201
<b>SYNAPSE</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	4 (2)	4 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1	1
akute Pankreatitis	0	1
Oberbauchschmerzen	1	0
Diarrhoe	1	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1
fokal segmentale Glomerulosklerose	0	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1	1
Angioödem	1	0
Ekzem	0	1
Psychiatrische Erkrankungen	0	1
Burnout Syndrom	0	1
Gefäßerkrankungen	1	0
Beinvenenthrombose	1	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1	0
Lungenembolie	1	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1	0
Arthralgie	1	0
Erkrankungen des Nervensystems	1	0
Kopfschmerzen	1	0
a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A und MedDRA übernommen.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;		

**Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)****Externe Sachverständige**

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

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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