

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezepelumab (Tezspire®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte.....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire-5
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	beziehungsweise
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (chronic rhinosinusitis with nasal polyps)
EPOS	europäisches Positionspapier für Rhinosinusitis und Nasenpolypen (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps)
EUFOREA	Europäisches Forum für Forschung und Bildung im Bereich Allergie und Atemwegserkrankungen (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Giga (10 ⁹)/Liter
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10, German Modification
INCS	intranasale Corticosteroide (intranasal corticosteroids)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LS-MW	Least Square-Mittelwerte
MCS	Mental Component Summary
mg	Milligramm
MMRM	Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messwerte)
NA	nicht anwendbar (not applicable)
NCS	Nasal congestion score
NP	Nasenpolyp

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NPS	Nasenpolypenscore (nasal polyp score)
NPSD	Nasal Polyposis Symptom Diary
OCS	orale Corticosteroide
PCS	Physical Component Summary
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	relatives Risiko
SCS	systemische Corticosteroide
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form Health-36
SNOT-22	SinoNasal Outcome Test 22-Item
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSLP	thymisches stromales Lymphopoietin
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden: AstraZeneca) bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151 85 Södertälje Schweden
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tezepelumab
Handelsname:	Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze bzw. im Fertigpen
ATC-Code:	R03DX11
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42772
Pharmazentralnummer (PZN)	17882079 17882091 ^a 17882085 17882116 17882139 ^a 17882122
ICD-10-GM-Code	J32 J33
Alpha-ID	J32: I95217, I5135, I86346, I5132, I5133, I25874, I25876, I25875, I5134, I5137, I5138, I86335, I20981, I25887, I25889, I25888, I20980, I5141, I5140, I85868, I5139, I64842, I17536, I25884, I25880, I25885, I25881, I17537, I25882, I5143, I5142, I64843, I25891, I25896, I25895, I25894, I25893, I25892, I85876, I5144, I19940, I85878, I19939, I5145, I5147, I5151, I5146, I5150, I5149, I5148, I70127, I70126, I5130, I85880, I5127, I5131, I12956, I70020, I70789, I5125, I5126, I65102, I22197, I75785, I85884, I22198, I65103, I5129, I22195, I22194, I65099 J33: I5152, I96972, I7753, I5153, I85887, I70572, I79438, I25914, I25913, I96971, I79149, I23769, I80142, I85888, I85889, I85890, I85891, I23770, I25916, I25917, I25915, I7751, I7755, I94801, I7754, I7752
a: Bei den PZN 17882091 und 17882139 handelt es sich um Musterpackungen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tezpire ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Therapie mit intranasalen Corticosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	20.10.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tezpire ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.	19.09.2022
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Dupilumab oder Omalizumab oder <u>Mepolizumab</u> , <u>jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

AstraZeneca hat am 16.06.2025 ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2025-B-104) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch genommen.

Auf Basis des Anwendungsgebietes hat der G-BA eine Patientenpopulation definiert:

Erwachsene mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), bei denen durch eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder durch einen chirurgischen Eingriff keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird.

Für diese Patientenpopulation wurde die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

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

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tezepelumab erfolgt im vorliegenden Dossier gegenüber der zVT-Option Mepolizumab in Kombination mit intranasalen Corticosteroiden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Da keine direkt vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT identifiziert werden konnte, bilden die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit der zVT Mepolizumab die Grundlage der Ableitung des medizinischen Zusatznutzens (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.3). Hierfür wurden die Studien WAYPOINT (Tezepelumab) und SYNAPSE (Mepolizumab) herangezogen. Die beiden Studien stellen die pivotalen, zulassungsbegründenden Studien von Tezepelumab bzw. Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet der *Add-on*-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, dar.

Die Ähnlichkeit der Studie WAYPOINT im Vergleich zur Studie SYNAPSE wurde anhand des Studiendesigns, der Ähnlichkeit der Patientenpopulation, der Vergleichbarkeit des Brückenkomparsators und der Operationalisierung der Endpunkte beurteilt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.2.3).

In der Gesamtschau sind die Studien WAYPOINT und SYNAPSE miteinander vergleichbar und für einen indirekten Vergleich geeignet. Es handelt sich um randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Die Studien weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in vergleichbaren Operationalisierungen erhoben.

In die Studie SYNAPSE wurden nur Patient:innen, die mindestens eine frühere Nasenpolypen (NP)-Operation in den letzten zehn Jahren aufwiesen, eingeschlossen. In die Studie WAYPOINT dagegen wurden Patient:innen eingeschlossen, die eine schwere CRSwNP aufwiesen und bei denen durch die Therapie mit systemischen Corticosteroiden und/oder durch einen chirurgischen Eingriff keine ausreichende Kontrolle der CRSwNP-Erkrankung erzielt wurde. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Studienpopulation der Studie SYNAPSE zu gewährleisten, erfolgte die Analyse der Endpunkte der Studie WAYPOINT für die Population der Patient:innen, die eine vorherige Operation aufwiesen. Die so definierten Patientenpopulationen der Studien sind hinreichend ähnlich und es kann ein valider indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien WAYPOINT (Population mit vorheriger Operation) und SYNAPSE, der zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurde, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst. Zudem zeigt Tabelle 1-7 die Ergebnisse der Studie WAYPOINT.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte

Studie Nutzendimension/ Endpunkt	WAYPOINT Tezepelumab vs. Placebo Effektschätzer (SE) [95%-KI]; p-Wert	Indirekter Vergleich Tezepelumab vs. Mepolizumab Effektschätzer (SE) [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert.			
Morbidität			
CRSwNP-Symptomatik^{a,b,c}			
NCS			
Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung)	RR ^d : 0,532 (0,092) [0,444; 0,637]; <0,0001	RR: 0,782 (0,134) [0,601; 1,017]; 0,0665	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^l
Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52 Estimand 2 (ohne Ersetzung)	RR ^d : 0,640 (0,078) [0,549; 0,745]; <0,0001	RR: 0,735 (0,103) [0,601; 0,900]; 0,0028	
Verminderung/ Verlust des Riechvermögens			
Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung)	RR: 0,255 (0,196) [0,173; 0,375]; <0,0001	RR: 0,455 (0,254) [0,277; 0,748]; 0,0019	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ^l
Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52 Estimand 2 (ohne Ersetzung)	RR ^d : 0,342 (0,167) [0,247; 0,475]; <0,0001	RR: 0,469 (0,212) [0,310; 0,710]; 0,0003	
Nasaler Ausfluss			
Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung)	RR ^d : 0,481 (0,109) [0,388; 0,595]; <0,0001	RR: 0,707 (0,146) [0,531; 0,941]; 0,0175	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^l
Verbesserung um $\geq 15\%$ in Woche 52 Estimand 2 (ohne Ersetzung)	RR ^d : 0,588 (0,093) [0,490; 0,706]; <0,0001	RR: 0,676 (0,115) [0,540; 0,848]; 0,0007	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Nutzendimension/ Endpunkt	WAYPOINT Tezepelumab vs. Placebo Effektschätzer (SE) [95%-KI]; p-Wert	Indirekter Vergleich Tezepelumab vs. Mepolizumab Effektschätzer (SE) [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schleim im Rachenraum Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung)	RR ^d : 0,605 (0,111) [0,487; 0,752]; <0,0001	RR: 0,853 (0,149) [0,636; 1,143]; 0,2865	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 2 (ohne Ersetzung)	RR ^d : 0,723 (0,098) [0,596; 0,876]; 0,0009	RR: 0,803 (0,121) [0,633; 1,018]; 0,0698	
Gesichtsdruck/-schmerz Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung)	RR ^d : 0,577 (0,123) [0,454; 0,734]; <0,0001	RR: 0,813 (0,160) [0,594; 1,113]; 0,1963	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 2 (ohne Ersetzung)	RR ^d : 0,693 (0,110) [0,559; 0,858]; 0,0008	RR: 0,805 (0,134) [0,620; 1,047]; 0,1054	
SNOT-22 ^{a,b,c}			
Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung)	RR ^d : 0,527 (0,103) [0,431; 0,646]; <0,0001	RR: 0,799 (0,142) [0,605; 1,055]; 0,1138	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^l
Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 2 (ohne Ersetzung)	RR ^d : 0,620 (0,091) [0,518; 0,741]; <0,0001	RR: 0,774 (0,119) [0,614; 0,978]; 0,0314	
Notfalltherapie ^{a,b,e,f}			
NP-Operation Zeit bis zur ersten NP- Operation bis Woche 52	HR: 0,044 (1,027) [0,006; 0,331]; 0,0024	HR: 0,103 (1,065) [0,013; 0,831]; 0,0328	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SCS-Therapie Zeit bis zur ersten SCS- Therapie bis Woche 52	HR: 0,051 (1,025) [0,007; 0,378]; 0,0036	HR: 0,074 (1,041) [0,010; 0,565]; 0,0121	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patient:innen mit ≥1 SCS-Therapie	RR: 0,085 (0,727) [0,020; 0,353]; 0,0007	RR: 0,123 (0,745) [0,029; 0,531]; 0,0049	
NP-Operation oder SCS- Therapie Zeit bis zur ersten NP- Operation oder SCS-Therapie bis Woche 52	HR: 0,022 (1,015) [0,003; 0,160]; 0,0002	HR: 0,031 (1,030) [0,004; 0,233]; 0,0007	Supportive Darstellung ^m

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Nutzendimension/ Endpunkt	WAYPOINT Tezepelumab vs. Placebo Effektschätzer (SE) [95%-KI]; p-Wert	Indirekter Vergleich Tezepelumab vs. Mepolizumab Effektschätzer (SE) [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
WPAI ^{g,h}				
Beeinträchtigung von alltäglichen Aktivitäten Veränderung in Woche 52 Estimand 2 (ohne Ersetzung)	ΔLS-MW: -5,588 (2,752) [-10,982; -0,194]; 0,0434 Hedges‘ g: -0,226 (0,129) [-0,479; 0,027]	ΔLS-MW: 2,212 (3,708) [-5,056; 9,479]; 0,5508 Hedges‘ g: 0,104 (0,168) [-0,225; 0,433]	Zusatznutzen nicht belegt	
ACQ-5 ^{a,b,c}				
Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung)	RR ^d : 0,523 (0,193) [0,358; 0,763]; 0,0008	RR: 0,817 (0,258) [0,493; 1,354]; 0,4326	Zusatznutzen nicht belegt	
NPS ^{a,b,c}				
Verbesserung um ≥1 Punkt in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung)	RR: 0,459 (0,118) [0,364; 0,578]; <0,0001	RR: 0,820 (0,184) [0,572; 1,175]; 0,2797	Supportive Darstellung ⁿ	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36 ^{a,b,c}				
Körperliche Gesundheit (PCS) Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung) Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 2 (ohne Ersetzung)	RR ^d : 0,473 (0,193) [0,324; 0,692]; 0,0001 RR ^d : 0,588 (0,175) [0,417; 0,829]; 0,0024	RR: 1,155 (0,278) [0,670; 1,991]; 0,6044 RR: 1,069 (0,244) [0,662; 1,725]; 0,7858	Zusatznutzen nicht belegt	
Psychische Gesundheit (MCS) Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 1 (mit Ersetzung) Verbesserung um ≥15% in Woche 52 Estimand 2 (ohne Ersetzung)	RR ^d : 0,735 (0,211) [0,486; 1,111]; 0,1443 RR ^d : 0,808 (0,204) [0,542; 1,205]; 0,2961	RR: 1,563 (0,307) [0,856; 2,855]; 0,1461 RR: 1,188 (0,279) [0,688; 2,052]; 0,5355		
Sicherheit ^{c,i,j}				
Schwere UE	RR: 0,936 (0,401) [0,427; 2,052]; >0,999	NA ^k		Zusatznutzen nicht belegt
SUE (ohne Todesfälle)	RR: 0,817 (0,460) [0,332; 2,010]; 0,8087	RR: 0,907 (0,601) [0,279; 2,947]; 0,8707	Zusatznutzen nicht belegt	
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,510 (1,219) [0,047; 5,567]; >0,999	RR: 0,523 (1,406) [0,033; 8,228]; 0,6449		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Nutzendimension/ Endpunkt	WAYPOINT Tezepelumab vs. Placebo Effektschätzer (SE) [95%-KI]; p-Wert	Indirekter Vergleich Tezepelumab vs. Mepolizumab Effektschätzer (SE) [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die zum Tod führten	RR: 0,340 (1,629) [0,014; 8,284]; >0,999	RR: 0,349 (2,577) [0,002; 54,495]; 0,6827	
UE von besonderem Interesse	Es trat kein statistisch signifikantes Ereignis auf.		
Datenschnitt der Studie WAYPOINT: 23.09.2024			
a: Das RR wurde mittels binomialer Regressionsmodelle mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut berechnet. Für das RR wurde die log Link-Funktion verwendet. Der zweiseitige p-Wert für das RR und das korrespondierende 95% Wald-KI wurden anhand des Wald-Tests bestimmt. Die SE des RR werden auf der logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. b: In der RCT WAYPOINT begünstigt ein $RR < 1$ Tezepelumab im Vergleich zu Placebo. c: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein $RR < 1$ begünstigt Tezepelumab. d: Aufgrund von nicht konvergierenden RR-Modellen wurden diese angepasst, um nur den Behandlungsarm als Term zu berücksichtigen. e: Das HR mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlungsarm, Region, NPS zur Baseline (zentrale Bewertung), NCS zur Baseline (NPSD-Item 2), log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut und Anzahl an vorherigen NP-Operationen (1, 2 oder >2)/OCS-Therapien für NP in den letzten 12 Monaten (0, 1, >1) als Kovariaten berechnet. Aufgrund fehlender Ereignisse von NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde hier das einzige Entscheidungsdatum zur Operation herangezogen. In der RCT WAYPOINT begünstigt ein $HR < 1$ Tezepelumab im Vergleich zu Placebo. f: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Ein $HR < 1$ begünstigt Tezepelumab. g: Die LS-MW, ΔLS-MW, KI und p-Werte wurden mittels eines MMRM-Modells mit Behandlungsarm, Region und Visite als Faktoren, Baseline-Wert und log(e) Baseline-Wert der Eosinophilenanzahl im Blut als Kovariaten sowie einer Interaktion von Behandlung und Visite und Baseline-Wert und Visite berechnet. Es wurde die Kenward- und Roger-Methode zur Approximation der Freiheitsgrade des Nenners und zur Korrektur der Verzerrung in der geschätzten Varianz-Kovarianz der festen Effekte verwendet. Das Hedges' g wurde aus den LS-MW und den zugehörigen SE berechnet und durch Multiplikation mit einem Korrekturterm auf Basis der gepoolten Stichprobengröße korrigiert, um Verzerrungen kleiner Stichproben zu berücksichtigen. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden vor der Analyse logarithmisch transformiert (log (e)), wobei die Transformationen für Werte von 0 GI/L auf einem Wert von 0,005 GI/L basierten. Eine ΔLS-MW < 0 zeigt einen Vorteil für Tezepelumab gegenüber Placebo. h: Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach Bucher durchgeführt. Im indirekten Vergleich zeigt eine ΔLS-MW und ein Hedges' g < 0 einen Vorteil für Tezepelumab an. i: Das RR und das zugehörige 95%-KI wurden auf Basis einer 2x2-Chi-Quadrat-Tabelle berechnet, ohne ein statistisches Modell anzupassen. Die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI-Werte werden angegeben. Der p-Wert wurde in der RCT WAYPOINT mit dem Fisher's Exact Test ermittelt. Die SE des RR werden auf einer logarithmischen Skala (Basis e) angegeben. Wenn 0% oder 100% der Ereignisse in einem der Behandlungsarme auftraten, wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen der 2x2-Tabelle angewendet, bevor das RR geschätzt wurde. In der RCT WAYPOINT begünstigt ein $RR < 1$ Tezepelumab im Vergleich zu Placebo. j: Für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher werden die aus dem Wald-Test erhaltenen 95%-KI und p-Werte angegeben. k: Angaben zu schweren UE waren nur für die Studie WAYPOINT verfügbar. l: Basierend auf Estimand 2 (ohne Ersetzung). m: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Einzelkomponenten NP-Operation und SCS-Therapie. n: Der NPS ist nicht patientenrelevant, wird jedoch als primärer Endpunkt der Studie WAYPOINT supportiv dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	ja, es wird ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

In der Zulassungsstudie WAYPOINT wurden Vorteile für Tezepelumab gegenüber Placebo in den Nutzendimensionen Morbidität und Lebensqualität, bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil, nachgewiesen (Modul 4 Abschnitt 4.3.2.1.3 und Tabelle 1-7).

Im Folgenden wird der Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab abgeleitet (Tabelle 1-7).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt, wenn möglich, basierend auf Estimand 2 (ohne Ersetzung), da es sich nach Ansicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im vorliegenden Anwendungsgebiet um die bevorzugte Analysealternative handelt.

Mortalität

Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

Morbidität

CRSwNP-Symptomatik (NPSD/VAS)

Die CRSwNP-Symptomatik wurde patientenberichtet anhand der Leitsymptome nasale Kongestion, Verminderung/Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss (anteriore Rhinorrhoe), Schleim im Rachenraum (posteriore Rhinorrhoe) und Gesichtsdruck/-schmerz erfasst. Diese sind bei Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) bzw. waren bei den Patient:innen bei Einschluss in die Studien WAYPOINT und SYNAPSE von schwerer Ausprägung und konnten durch Anwendung der Standardtherapie, INCS, sowie durch Notfalltherapien wie systemische Corticosteroide (SCS) oder NP-Operationen nicht kontrolliert werden.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab hinsichtlich der Verbesserung des Symptoms nasale Kongestion (Nasal Congestion Score, NCS) um $\geq 15\%$. Das Risiko, nasale Kongestion zu erleiden, war unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo um 36,0% verringert (WAYPOINT), während die Verringerung im Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo nur 13,0% betrug (SYNAPSE). Damit war das Risiko, nasale Kongestion zu erleiden, unter Behandlung mit Tezepelumab um 26,5% niedriger als unter Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,735 [0,601; 0,900], $p = 0,0028$). Dies entspricht einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Für die Verbesserung des Symptoms Verminderung/Verlust des Riechvermögens um $\geq 15\%$ zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Unter einer Behandlung mit Tezepelumab war das Risiko, von einer Verminderung/einem Verlust des Riechvermögens betroffen zu sein, im Vergleich zu Placebo 65,8% niedriger (WAYPOINT), wohingegen der Unterschied unter Behandlung mit Mepolizumab gegenüber Placebo nur 27,0% betrug (SYNAPSE). Damit ist das Risiko, eine Verminderung bzw. den Verlust des Geruchssinns zu erleiden, unter Tezepelumab um 53,1% geringer als unter Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,469 [0,310; 0,710]; $p = 0,0003$). Dies entspricht einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Hinsichtlich der Verbesserung des Symptoms nasaler Ausfluss um $\geq 15\%$ zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Das Risiko, nasalen Ausfluss zu erleiden, war bei einer Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Placebo um 41,2% verringert (WAYPOINT), während unter Mepolizumab gegenüber Placebo die Reduktion nur bei 13% lag. Unter einer Behandlung mit Tezepleumab ist somit das Risiko von nasalem Ausfluss um 32,4% niedriger als unter Mepolizumab (RR [95%-KI]: 0,676 [0,540; 0,848], $p = 0,0007$). Dies resultiert in einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem war der Wirkeintritt unter einer Behandlung mit Tezepelumab deutlich schneller als unter Mepolizumab bezüglich der Reduktion der Symptome nasale Kongestion, Verminderung/Verlust des Riechvermögens und nasaler Ausfluss.

Für die Verbesserung der Symptome Schleim im Rachenraum und Gesichtsdruck/-schmerz um $\geq 15\%$ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tezepelumab und Mepolizumab. Ein Zusatznutzen ist somit für beide Symptome nicht belegt.

Es resultiert für Tezepelumab für den Endpunkt CRSwNP-Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Mepolizumab. Dieser basiert maßgeblich auf dem sehr deutlichen Vorteil in Bezug auf die Verbesserung des Riechvermögens unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Die Verminderung bzw. der Verlust des Riechvermögens stellt für die Patient:innen mit schwerer CRSwNP häufig das Symptom dar, das sie am deutlichsten beeinträchtigt.

SNOT-22

Beim SinoNasal Outcome Test 22-Item (SNOT-22) handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität sowie der Symptomlast. Die CRSwNP-Patient:innen stufen den Schweregrad und die Auswirkung der Leitsymptome (nasale Kongestion, Verminderung/Verlust des Riechvermögens, Gesichtsdruck/-schmerz sowie Rhinorrhoe) sowie weiterer Begleitsymptome ein. Bei Einschluss in die Studien WAYPOINT und SYNAPSE wiesen die Patient:innen einen SNOT-22-Score auf, der als „schwer“ zu klassifizieren war.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tezepelumab hinsichtlich der Verbesserung des SNOT-22 um $\geq 15\%$ (RR [95%-KI]: 0,774 [0,614; 0,978], $p = 0,0314$). Insgesamt resultiert daraus für Tezepelumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Mepolizumab.

Notfalltherapie (NP-Operation, SCS-Therapie)

Jede chirurgische Nasenpolypenentfernung als invasives Verfahren birgt potenziell schwerwiegende Risiken und es kommt häufig zur Neubildung der Nasenpolypen und somit zum Rezidiv der Erkrankung. Bei einer SCS-Therapie geht die Behandlung häufig mit schweren Nebenwirkungen einher. Insgesamt stellen operative Eingriffe sowie die Nebenwirkungen und Folgekomplikationen einer NP-Operation oder einer SCS-Therapie eine hohe Belastung für die Patient:innen dar, die deren Lebensqualität beeinträchtigen. Die Reduktion von Notfalltherapien ist daher ein wichtiges Therapieziel bei CRSwNP-Patient:innen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund fehlender Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde die einzige Entscheidung zur Operation als Ereignis herangezogen, während im Placebo-Arm 20 tatsächliche NP-Operationen erfolgten. Die Berücksichtigung geplanter Operationen im Tezepelumab-Arm (und nicht im Placebo-Arm) stellt einen konservativen Auswertungsansatz dar. In der Studie SYNAPSE traten 18 tatsächliche NP-Operationen im Mepolizumab-Arm auf und 46 im Placebo-Arm. Das Risiko für eine NP-Operation bis Woche 52 konnte durch Tezepelumab im Vergleich zu Placebo um 95,6% reduziert werden (WAYPOINT), wohingegen die Verringerung von Mepolizumab gegenüber Placebo nur bei 57,0% lag (SYNAPSE). Im indirekten Vergleich kann durch Tezepelumab gegenüber Mepolizumab das Risiko für eine NP-Operation statistisch signifikant um 89,7% verringert werden (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,103 [0,013; 0,831], $p = 0,0328$). Es ergibt sich für den Endpunkt NP-Operation ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Tezepelumab, der in einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab resultiert.

Auch die Reduktion des Risikos einer SCS-Therapie war unter einer Behandlung mit Tezepelumab deutlich höher als unter Mepolizumab (jeweils im Vergleich zu Placebo). Das Risiko für eine SCS-Therapie bis Woche 52 konnte durch Tezepelumab im Vergleich zu Mepolizumab statistisch signifikant um 92,6% verringert werden (HR [95%-KI]: 0,074 [0,010; 0,565], $p = 0,0121$). Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für den Anteil der Patient:innen mit ≥ 1 SCS-Therapie (RR [95%-KI]: 0,123 [0,029; 0,531], $p = 0,0049$). Daraus resultiert insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab.

Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich des WPAI (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten).

Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5)

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich des ACQ-5.

Für die Nutzendimension **Morbidität** zeigen sich für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab zum Teil sehr deutliche Vorteile in der Symptomatik, eine Verbesserung des SNOT-22-Scores sowie eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten NP-Operation und SCS-Einnahme. Insgesamt lässt sich daraus ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Mepolizumab ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form Health-36 (SF-36)

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tezepelumab und Mepolizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Summenscores des SF-36 für körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS) und für psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS).

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber Mepolizumab **nicht belegt**.

Sicherheit

Hinsichtlich der Gesamtraten für schwere unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) (ohne Todesfälle), UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten, sowie UE von besonderem Interesse, traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf, sowohl im adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Mepolizumab als auch innerhalb der Studie WAYPOINT gegenüber Placebo.

Zusammengefasst hat Tezepelumab ein gutes und unbedenkliches Sicherheitsprofil. Für die Nutzendimension Sicherheit ist ein Zusatznutzen, aber auch ein etwaiger Nachteil, gegenüber Mepolizumab **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, stellt die *Add-on*-Therapie mit Tezepelumab eine hochwirksame, zielgerichtete und gut verträgliche Therapieoption der schweren, unkontrollierten CRSwNP dar.

Die bisher verfügbaren konventionellen Therapien, wie Nasespülungen und langanhaltende INCS-Behandlungen, sowie SCS und NP-Operationen, wirken rein symptomatisch/unspezifisch und nicht gezielt auf die zugrundeliegende systemische Entzündung, weisen keinen bzw. keinen langanhaltenden Effekt auf und/oder bringen zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich. Die Patient:innen im vorliegenden AWG, die durch ihre bestehende Therapie keine Kontrolle der schweren CRSwNP erreichen, erfahren durch die Erkrankung eine jahre- bzw. lebenslange Beeinträchtigung durch die mitunter schwerwiegenden, anhaltenden Symptome. Seit dem Jahr 2019 stehen für diese Patient:innen Biologika, wie Mepolizumab, zur Verfügung. Es sprechen jedoch nicht alle Patient:innen auf die bisher zur Verfügung stehenden Biologika an. Bislang liegt kein spezifischer Wirkstoff für die Behandlung von CRSwNP vor, der früher in der Entzündungskaskade ansetzt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tezepelumab blockiert hochspezifisch die Rezeptorbindung des in der Entzündungskaskade übergeordneten thymischen stromalen Lymphopoietins (TSLP) und hemmt dadurch die Produktion nachgelagerter entzündlicher Zytokine und Effektorzellen. Somit setzt Tezepelumab, entgegen der bislang zur Verfügung stehenden biologischen Therapieoptionen, früher in der Entzündungskaskade und direkt am geschädigten Nasenschleimhautepithel bei Patient:innen mit schwerer, unkontrollierter CRSwNP an.

Die Ergebnisse der Studie WAYPOINT sowie des im vorliegenden Dossier durchgeführten indirekten Vergleichs gegenüber Mepolizumab zeigen eine Translation des Wirkmechanismus in die medizinische Versorgungsrealität der Patient:innen:

- Im indirekten Vergleich gegenüber Mepolizumab zeigen sich hinsichtlich der Morbidität statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Tezepelumab. So bestehen Vorteile gegenüber Mepolizumab bei der CRSwNP-Symptomatik in den Items „NCS“, „Verminderung/Verlust des Riechvermögens“ und „nasaler Ausfluss“. Zudem verbessert sich der SNOT-22-Gesamtscore, der als wichtiges klinisches Maß für die Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen/emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis gilt, unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab. Weiterhin ist die Notwendigkeit für NP-Operationen unter Behandlung mit Tezepelumab gegenüber Mepolizumab deutlich reduziert. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte unter Verwendung von aneinander angepassten Analysepopulationen und -methoden der beiden Einzelstudien.
- Die Wirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist vergleichbar mit der von Mepolizumab.
- Die Daten zur Sicherheit bestätigen das gute und unbedenkliche Sicherheitsprofil von Biologikatherapien.

Die oben beschriebenen Ergebnisse bestätigen die Relevanz von Tezepelumab im vorliegenden AWG, in der das Erreichen einer anhaltenden klinischen Kontrolle der Symptome bei kalkulierbaren, geringen Nebenwirkungen, angestrebt wird. Zudem überzeugt Tezepelumab durch einen schnellen Wirkeintritt.

Insgesamt lassen sich eindruckliche Vorteile für eine Behandlung mit Tezepelumab, sowohl gegenüber Placebo als auch im indirekten Vergleich gegenüber Mepolizumab, feststellen und somit ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Mepolizumab ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die CRSwNP ist durch die chronische Entzündung der Nasenschleimhaut geprägt. Die vier Leitsymptome der CRSwNP sind:

- Starker Ausfluss aus der Nase bzw. in den Rachen (anteriore bzw. posteriore Rhinorrhoe),
- Schmerzen und Druckgefühle im Gesicht,
- Verstopfung der Nase (nasale Kongestion/Obstruktion)
- Verschlechterung oder Verlust des Riechvermögens

Mindestens zwei dieser Symptome müssen für >12 Wochen vorliegen, um die Erkrankung als chronisch zu klassifizieren. Zudem sind die Patient:innen durch nasale Polypen beeinträchtigt. Diese können zwar chirurgisch entfernt werden; eine wiederkehrende Polypenbildung nach chirurgischer Entfernung ist jedoch charakteristisch für den Leidensweg der Patient:innen.

Die oben genannten Leitsymptome gehen mit weiteren Symptomen einher, wie Atemproblemen, Beeinträchtigungen des Schlafs, dauerhafter Erschöpfung, durch ein vermindertes Riechvermögen entstehende Einschränkungen im Alltag sowie körperliche Schmerzen. All diese Beeinträchtigungen reduzieren die Lebensqualität und die Produktivität der Betroffenen beträchtlich und können dazu beitragen, dass Patient:innen Angstzustände und Depressionen entwickeln.

Die Zielpopulation von Tezepelumab als *Add-on*-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden umfasst Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Entsprechend dem europäischen Forum für Forschung und Bildung im Bereich Allergie und Atemwegserkrankungen (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases, EUFOREA)/ europäischen Positionspapier für Rhinosinusitis und Nasenpolypen (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS) ist das Ziel der Behandlung einer CRSwNP das Erreichen einer anhaltenden klinischen Kontrolle der Symptome oder gar langfristige Kuration bei kalkulierbaren, geringen Nebenwirkungen. Die Krankheitskontrolle ist durch folgende Kriterien definiert:

- Abwesenheit von Symptomen (nasale Kongestion/Obstruktion, Gesichtsdruck/-schmerz, anteriore/posteriore Rhinorrhoe, Verminderung/Verlust des Riechvermögens, Schlafstörungen) und/oder
- keine Einschränkung der Lebensqualität aufgrund bestehender Symptome,
- wenn möglich gesundes Nasenschleimhautepithel (z. B. Abwesenheit von Polypen, schleimig-eitrigen Ausflusses oder entzündeter Schleimhaut),
- lediglich Bedarf topischer Therapie (insbesondere INCS, kein Bedarf an SCS oder chirurgischer Eingriffe).

Viele der bisher verfügbaren konventionellen Therapien wirken rein symptomatisch/unspezifisch und nicht gezielt auf die zugrundeliegende systemische Entzündung, weisen keinen bzw. keinen langanhaltenden Effekt auf und/oder bringen zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich.

Behandlungen mit monoklonalen Antikörpern (Biologika) adressieren spezifische Schritte der zugrunde liegenden Immunreaktion bei CRSwNP; dennoch sprechen nicht alle Patient:innen auf die bisher zur Verfügung stehenden Biologika an. Bislang liegt kein spezifischer Wirkstoff für die Behandlung von CRSwNP vor, der früher in der Entzündungskaskade ansetzt.

Es besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf an zielgerichteten Therapiemöglichkeiten mit neuen Wirkmechanismen, die bereits frühzeitig in den Entzündungsprozess eingreifen, gut verträglich sind, die Notwendigkeit für die Verwendung von SCS oder Operationen reduzieren und das Ziel einer Symptomkontrolle oder gar Kuration der Erkrankung mit einer daraus resultierenden gesteigerten Lebensqualität der Patient:innen, erreichen.

Tezepelumab setzt, entgegen den bislang zur Verfügung stehenden biologischen Therapieoptionen, früher in der Entzündungskaskade und direkt am geschädigten Nasenschleimhautepithel bei Patient:innen mit schwerer, unkontrollierter CRSwNP an. Tezepelumab überzeugt zudem durch einen schnellen Wirkeintritt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tezepelumab ist eine hochwirksame, zielgerichtete und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann und bedient die oben genannten Therapieziele.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	ca. 11.600
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Beträchtlich	ca. 11.600
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Tezepelumab (<i>Tezspire</i> [®]) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Budesonid (<i>Budes</i> [®]): 14.443,11 - 14.498,17
		Tezepelumab (<i>Tezspire</i> [®]) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Mometasonfuroat (<i>Cipla</i>): 14.418,91 - 14.540,77
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Dupilumab in Kombination mit INCS	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Dupilumab (<i>Dupixent</i> ®) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Budesonid (<i>Budes</i> ®): 16.092,73 - 16.147,78
		Mepolizumab in Kombination mit INCS		Dupilumab (<i>Dupixent</i> ®) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Mometasonfuroat (<i>Cipla</i>): 16.068,52 - 16.190,38
				Mepolizumab (<i>Nucala</i>) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Budesonid (<i>Budes</i> ®): 16.310,04 - 16.365,10
		Omalizumab in Kombination mit INCS		Mepolizumab (<i>Nucala</i>) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Mometasonfuroat (<i>Cipla</i>): 16.285,84 - 16.407,70
				Omalizumab (<i>Xolair</i> ®) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Budesonid (<i>Budes</i> ®): 7.582,09 - 59.820,74
				Omalizumab (<i>Xolair</i> ®) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Mometasonfuroat (<i>Cipla</i>): 7.557,88 - 59.863,34
				Omalizumab (<i>Omlyclo</i> ™) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Budesonid (<i>Budes</i> ®): 5.262,12 – 41.287,00
				Omalizumab (<i>Omlyclo</i> ™) als <i>Add-on</i> -Therapie mit Mometasonfuroat (<i>Cipla</i>): 5.237,92 – 41.329,60

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung

CRSwNP

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

Tezepelumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tezspire® unterliegt der Verschreibungspflicht.