

Tezepelumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)

Addendum zum Projekt A25-145
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-32

Version: 1.0

Stand: 17.04.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2225

DOI: 10.60584/A26-32

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tezepelumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Addendum zum Projekt A25-145

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.03.2026

Interne Projektnummer

A26-32

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-32>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tezepelumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen); Addendum zum Projekt A25-145 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-32>.

Schlagwörter

Tezepelumab, Rhinosinusitis, Nasenpolypen, Nutzenbewertung, NCT04851964, NCT03085797

Keywords

Tezepelumab, Rhinosinusitis, Nasal Polyps, Benefit Assessment, NCT04851964, NCT03085797

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Ana Liberman
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichte Daten	3
2.2 Verzerrungspotenzial.....	12
2.3 Ergebnisse	14
2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	20
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	21
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	21
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	23
2.6 Zusammenfassung.....	24
3 Literatur	26
Anhang A Entscheidung zu Nasenpolypen-Operationen.....	28
Anhang B Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – Estimand 2-Analyse ohne / mit Responderersatzung fehlender Werte	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studien- / Therapieabbruch, Nachbeobachtung nach Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie WAYPOINT)	4
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	11
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS	12
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	14
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	21
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS	23
Tabelle 7: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS	28
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom, ergänzend dargestellt) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
INCS	intranasale Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCS	psychischer Summenscore
mFAS	modifiziertes Full Analysis Set
NCS	nasale Kongestion
NPSD	Nasal Polyposis Symptom Diary
PCS	körperlicher Summenscore
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCS	systemische Kortikosteroide
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SNOT-22	22-Item Sino-nasal Outcome Test
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.03.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-145 (Tezepelumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen [2] unter Berücksichtigung der entsprechenden Angaben im Dossier [3]:

- Nachbewertung der vom pU nachgereichten Daten zum modifizierten Full Analysis Set (mFAS) zu Therapie- und Studienabbrüchen, zu Rücklaufquoten, Sensitivitätsanalysen für die Symptomatik-Endpunkte, Daten zum Endpunkt Gesichtsschmerz und zur Entscheidung zu einer Nasenpolypen-Operation

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Tezepelumab als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden (SCS) und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, hat der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vorgelegt. Auf Interventionsseite hat er die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie WAYPOINT und auf Vergleichsseite die Ergebnisse der Studie SYNAPSE herangezogen. Eine ausführliche Beschreibung der Studien findet sich in der Nutzenbewertung zum Auftrag A25-145 [1].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU weitere Angaben für die betrachtete Teilpopulation der Studie WAYPOINT vorgelegt sowie Auswertungen zu 2 Sensitivitätsanalysen für den indirekten Vergleich nachgereicht. Diese Angaben beinhalten verwertbare Ergebnisse für den adjustierten indirekten Vergleich für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Im Folgenden werden die einzelnen Aspekte beschrieben.

In der Nutzenbewertung A25-145 wurde beschrieben, dass in beiden Studien die Unsicherheit über die Notwendigkeit von Nasenpolypen-Operationen zu Studienbeginn zu einer reduzierten Aussagesicherheit führt (siehe A25-145, Abschnitt 1.3.2). Dies allein führte allerdings nicht dazu, dass die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt war. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung [4] wurde zudem deutlich, dass unklar ist, ob im deutschen Versorgungskontext bei Patientinnen und Patienten, die bereits eine Verschlechterung nach einer Nasenpolypen-Operation erlitten haben, bei Nichtansprechen auf die Therapie erneut eine weitere Nasenpolypen-Operation erfolgen würde oder nicht vielmehr andere Optionen wie z. B. der Wechsel auf ein anderes Biologikum bevorzugt würden. Unklar ist auch, ob die Verfügbarkeit von anderen (Folge-)Therapieoptionen, wie beispielsweise Biologika, die in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE gewählte Therapiestrategie beeinflusst haben könnte (siehe dazu Abschnitt 2.1). Dabei ist zu beachten, dass in der Studie SYNAPSE die Durchführung von Nasenpolypen-Operationen keinen Einfluss auf die geplante 52-wöchige Dauer der Behandlung mit dem Studienmedikament hatte, in der Studie WAYPOINT eine Nasenpolypen-Operation jedoch unmittelbar in einem vorzeitigen Therapieabbruch resultierte (siehe dazu Abschnitt 2.1).

Diese Unsicherheiten stellen die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht infrage, tragen jedoch zu einer reduzierten Aussagesicherheit bei bzw. werden bei der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5.2).

2.1 Vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichte Daten

Angaben zu Studien- und Therapieabbrüchen sowie Nachbeobachtung in der Studie

WAYPOINT

Wie in der Bewertung A25-145 beschrieben, zeigen sich in der Studie SYNAPSE zwischen den Behandlungsarmen geringe Unterschiede hinsichtlich des Anteils an Therapieabbrüchen [1]. Für die Studie WAYPOINT lagen für die betrachtete Teilpopulation keine Angaben zu Therapie- oder Studienabbrüchen vor. Diese Angaben sind grundsätzlich notwendig für eine Bewertung von Studienergebnissen. Im vorliegenden indirekten Vergleich sind diese jedoch von besonderer Bedeutung, weil zwischen den Studien des indirekten Vergleichs bezüglich der Nachbeobachtung Unterschiede in Studiendesign vorliegen:

Während in der Studie SYNAPSE die Durchführung von Nasenpolypen-Operationen zu jeglichem Zeitpunkt im Studienverlauf erlaubt war und keinen Einfluss auf die geplante 52-wöchige Dauer der Behandlung mit dem Studienmedikament hatte, resultierte in der Studie WAYPOINT eine Nasenpolypen-Operation unmittelbar in einem vorzeitigen Therapieabbruch. Im Anschluss wurden die Endpunkte für mindestens weitere 4 Wochen \pm 5 Tage nachbeobachtet. Es bestand allerdings für alle Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung mit der Studienmedikation aus jeglichem Grund (also auch bei einer Nasenpolypen-Operation) abbrachen, die Möglichkeit über die geplante 4-wöchige Nachbeobachtung hinaus an den geplanten Studienvisiten bis Woche 52 teilzunehmen, in monatlichen Abständen telefonisch kontaktiert zu werden und weiterhin das elektronische Tagebuch auszufüllen oder ausschließlich zu Woche 52 kontaktiert zu werden (Nachbeobachtungsoptionen 1 bis 3, zur Definition siehe Tabelle 1). Sofern keine Follow-up-Kontaktierungen von den Patientinnen und Patienten gewünscht wurden, führte dies gemäß Studienprotokoll zum Studienabbruch.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens macht der pU zu Patientinnen und Patienten der betrachteten Teilpopulation der Studie WAYPOINT ausführliche Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen. Des Weiteren legt er detaillierte Angaben zur weiteren Nachbeobachtung für Patientinnen und Patienten vor, die im Laufe der Studie die Therapie vorzeitig beendet hatten.

Tabelle 1 fasst die Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen sowie erfolgter Nachbeobachtung nach Therapieabbruch für die Studie WAYPOINT zusammen.

Tabelle 1: Studien- / Therapieabbruch, Nachbeobachtung nach Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS (Studie WAYPOINT)

Charakteristikum Kategorie	Tezepelumab + INCS N = 144	Placebo + INCS N = 147
Randomisierte Patientinnen und Patienten der betrachteten Teilpopulation	144	147
Therapieabbruch, n (%) ^a	8 (6)	44 (30)
UEs	1 (< 1)	2 (1)
Lost to Follow-up	0 (0)	1 (< 1)
Protokollverletzung	1 (< 1)	0 (0)
Patientenwunsch	4 (3)	28 (19)
sonstiges	2 (1)	13 (9)
Therapieabbruch mit Nachbeobachtung bis zum Studienabschluss, n (%)	5 (3)	30 (20)
Option 1 ^b	2 (1)	16 (11)
Option 2 ^c	1 (< 1)	2 (1)
Option 3 ^d	2 (1)	12 (8)
Studienabbruch, n (%) ^e	8 (6)	23 (16)
Patientinnen und Patienten mit NP-Operation im Studienverlauf	N = 0	N = 20
Therapieabbruch mit Nachbeobachtung bis zum Studienabschluss, n (%)	0 (0)	19 (95)
Option 1 ^b	0 (0)	13 (65)
Option 2 ^c	0 (0)	1 (5)
Option 3 ^d	0 (0)	5 (25)
Studienabbruch, n (%) ^f	0 (0)	1 (5)
<p>a. Alle Patientinnen und Patienten haben die Therapie erhalten. Darüber hinaus haben 136 (94 %) vs. 103 (70 %) der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten nahmen an allen planmäßigen Klinikbesuchen teil und absolvierten sämtliche vorgesehenen Untersuchungen (ausgenommen die Verabreichung der Studienmedikation) bis zur Visite zum Behandlungsende in Woche 52.</p> <p>c. Den Patientinnen und Patienten wurde angeboten, bis zur Visite zum Behandlungsende in Woche 52 weiterhin monatlich telefonisch nachverfolgt zu werden, während die Erhebung der PROs zu Hause über das elektronische Tagebuch fortgesetzt wurde.</p> <p>d. Die Patientinnen und Patienten wurden durch die Prüffärztin / den Prüfarzt ausschließlich zu Woche 52 nach der Randomisierung kontaktiert. Vor diesem Kontakt wurden keine Studienuntersuchungen durchgeführt und keine Erhebung von PROs im elektronischen Tagebuch vorgenommen.</p> <p>e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Patientenwunsch (4 % vs. 12 %).</p> <p>f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Patientenwunsch (0 vs. 1 Patientin / Patient).</p> <p>INCS: intranasale Kortikosteroide; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NP: Nasenpolypen; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Für die betrachtete Teilpopulation der Studie WAYPOINT lag der Anteil an Therapieabbrüchen im Tezepelumabarm bei etwa 6 % und im Placeboarm bei 30 %. Aus den vom pU nachgereichten Angaben geht hervor, dass insgesamt etwa für 2 Drittel der insgesamt 8 bzw. 44 Patientinnen und Patienten des Tezepelumab- bzw. Placeboarms, die die Behandlung aus verschiedenen Gründen vorzeitig abgebrochen hatten, anschließend im Rahmen der Nachbeobachtungsoptionen 1 bis 3 Daten zu Endpunkten bis zum Studienende (unterschiedlich umfangreich) erfasst wurden. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Patientinnen und Patienten des Placeboarms, die die Therapie aufgrund einer Nasenpolypen-Operation abbrachen: von den 20 Patientinnen und Patienten verblieb der überwiegende Teil in der Studie und wurde entsprechend der verschiedenen in Tabelle 1 aufgeführten Optionen bis Woche 52 nachbeobachtet. Für insgesamt 6 Patientinnen und Patienten (5 Patientinnen und Patienten mit Option 3 und 1 Patientin bzw. 1 Patienten mit Studienabbruch als Folge der Nasenpolypen-Operation) fehlen Werte für die Erfassung und Analyse von patientenberichteten Endpunkten aufgrund eines Therapie- bzw. Studienabbruchs nach einer Nasenpolypen-Operation.

Für die betrachtete Teilpopulation der Studie WAYPOINT liegt der Anteil der Studienabbrüche insgesamt im Placeboarm bei 16 % und ist damit höher als im Tezepelumabarm (6 %) und in beiden Behandlungsarmen der Studie SYNAPSE (8 %, siehe Tabelle 9 in [1]). Diese Unterschiede zeigen sich auch in den Anteilen ersetzter Werte (siehe Diskussion dazu in den nachfolgenden Abschnitten).

Rücklaufquoten für patientenberichtete Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurde beschrieben, dass auf Interventionsseite die Rückläufe der beantworteten Fragebogen in der Studie WAYPOINT für die Endpunkte zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen relevanten und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte zeigen, woraus ein hohes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte resultiert. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für die Endpunkte zur Symptomatik (nasale Kongestion / Obstruktion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Gesichtsschmerz) die Angaben zu den Rücklaufquoten in der Studie WAYPOINT korrigiert. Jedoch zeigen auch die nachgereichten Daten für die Endpunkte zur Symptomatik einen relevanten und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte für die verschiedenen Einzelsymptome zu Woche 52 von 5,6 % im Interventionsarm im Vergleich zu 20,4 % im Placeboarm. Auch für die Endpunkte zum SNOT-22 Gesamtscore und die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann aus nachgereichten Daten abgeleitet werden, dass ein jeweils relevanter und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte vorliegt. Für alle betroffenen Endpunkte wird daher das Verzerrungspotenzial in der Studie WAYPOINT unverändert als hoch eingeschätzt (siehe auch Abschnitt 2.2).

Sensitivitätsanalysen zur Ersetzung fehlender Werte bei Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt im Modul 4 für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Responderanalysen vor und führt adjustierte indirekte Vergleiche mit 2 unterschiedlichen Auswertungsstrategien durch. Dabei unterscheiden sich die beiden Auswertungsstrategien bezüglich des Umgangs mit Werten, die nach der Durchführung einer Nasenpolypen-Operation beobachtet wurden. Bei Auswertungsstrategie-1 (vom pU als Estimand 1 bezeichnet) wurde nach einer Nasenpolypen-Operation für alle folgenden Werte eine Imputation mittels schlecht-möglichsten Werts (Worst Possible Score, WPS; entspricht in Responderanalysen Non-Respondern) vorgenommen, wohingegen nach SCS- oder (zusätzlicher) Biologika-Therapie sowie bei Therapieabbruch die beobachteten Werte herangezogen wurden. Bei der Auswertungsstrategie-2 (vom pU als Estimand 2 bezeichnet) wurden auch nach einer Nasenpolypen-Operation die beobachteten Werte herangezogen (siehe Nutzenbewertung A25-145 [1]). Dies stellt den einzigen Unterschied zwischen den beiden Auswertungsstrategien dar. In beiden vorgelegten Auswertungsstrategien ersetzte der pU die fehlenden Werte, welche unabhängig von der Durchführung einer Nasenpolypen-Operation fehlten, mittels der Non-Responder-Imputation-Methode. Patientinnen und Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden von den Analysen ausgeschlossen.

In der Nutzenbewertung wurden die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Auswertungsstrategie-2 (ohne Ersetzung der beobachteten Werte nach einer Nasenpolypen-Operation) herangezogen. Bei diesen Auswertungen wurden fehlende Werte mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Wegen eines hohen Verzerrungspotenzials aufgrund eines relevanten und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteils fehlender Werte in der Studie WAYPOINT konnte der indirekte Vergleich für alle betroffenen Endpunkte nicht durchgeführt werden, zumal keine Sensitivitätsanalysen unter Anwendung alternativer Ersetzungsstrategien vorlagen, welche die Therapiestrategie geeigneter abbilden als die angewendete Non-Responder-Imputation. Daraufhin legte der pU in seiner Stellungnahme für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität 2 Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichem Umgang mit fehlenden Werten vor, beide basierend auf der Auswertungsstrategie-2.

Mit der 1. Sensitivitätsanalyse wurden Ergebnisse einer Tipping-Point-Analyse vorgelegt, bei der eine sukzessive Responder-Imputation für insgesamt 6 Patientinnen und Patienten (Endpunkte zur Symptomatik) bzw. 9 Patientinnen und Patienten (SNOT-22 sowie SF-36v2) mit fehlenden Werten nach einer Nasenpolypen-Operation durchgeführt wurde. Bei der 2. Sensitivitätsanalyse handelt es sich um eine kombinierte Last Observation Carried Forward (LOCF)- / Responder-Imputation. Dafür werden fehlende Werte für Patientinnen und Patienten ohne Nasenpolypen-Operation durch LOCF imputiert, kombiniert mit einer

Responder-Imputation für Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten nach einer Nasenpolypen-Operation. Dabei wurden für die Endpunkte zur Symptomatik (nasale Kongestion / Obstruktion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Gesichtsschmerz) bei 6 Patientinnen und Patienten mit Nasenpolypen-Operation fehlende Werte durch eine Responder-Imputation ersetzt. Für den Endpunkt SNOT-22 (Gesamtscore) und die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2 PCS und MCS) wurden bei 9 Patientinnen und Patienten mit Nasenpolypen-Operation fehlende Werte durch eine Responder-Imputation ersetzt. Die fehlenden Werte für Patientinnen und Patienten ohne Nasenpolypen-Operation wurden mittels LOCF imputiert. Für die Endpunkte zur Symptomatik handelt es sich um 8 (5,6 %) Patientinnen und Patienten im Tezepelumabarm und 23 (15,8 %) Patientinnen und Patienten im Placeboarm der Studie WAYPOINT (siehe Tabelle 1). Für den Endpunkt SNOT-22 (Gesamtscore) und die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2 PCS und MCS) wurden bei 17 (11,8 %) Patientinnen und Patienten im Tezepelumabarm und 30 (20,4 %) Patientinnen und Patienten im Placeboarm fehlende Werte durch eine LOCF-Imputation ersetzt. Die 3 Analysen – d. h. die Auswertungsstrategie-2 inklusive beider Sensitivitätsanalysen – ermöglichen die Abschätzung, dass die beobachteten Effekte bei den patientenberichteten Endpunkten hinreichend robust sind und bestehen bleiben. Deshalb ist trotz eines hohen Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte in der Studie WAYPOINT (siehe Abschnitt 2.2 und Abschnitt oberhalb) anzunehmen, dass die Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs hinreichend verlässlich sind.

Die Auswertungen mit kombinierter LOCF- / Responder-Imputation auf Basis der Auswertungsstrategie 2 wird im zu bewertenden Anwendungsgebiet als am besten geeignet betrachtet, um die Therapiesituation abzubilden und wird zur Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für alle betroffenen Endpunkte herangezogen. Die Auswertungen zur Auswertungsstrategie-2 und zur Sensitivitätsanalyse mittels Tipping-Point-Methode werden ergänzend im Anhang B dargestellt.

Mit Auswertungsstrategie-2 verbundene Unsicherheiten

Wie oben beschrieben, wurden bei den Auswertungen basierend auf Auswertungsstrategie-2 die beobachteten Werte nach einer Nasenpolypen-Operationen ohne Ersetzung herangezogen. Ein solches Vorgehen bildet die angewendete Therapiestrategie ab und ist nicht mit Unsicherheiten einer Wertersetzung verbunden. Dennoch ergibt sich für Auswertungen, in die im relevanten Ausmaß Werte nach einer Nasenpolypen-Operation eingehen, eine Unsicherheit aus der Frage nach der Nachhaltigkeit des Effekts einer mehrfach durchgeführten Nasenpolypen-Operation. In einer Untersuchung von Smith 2019 zeigte sich, dass die Nachhaltigkeit des Effektes auf die Symptome mit steigender Anzahl der Operationen abnimmt. Für einen Teil der Patientinnen und Patienten äußert sich dies sogar in deutlich verkürzten Zeitintervallen zwischen notwendigen Nasenpolypen-Operationen von teils

weniger als 12 Monaten [5]. Damit ist unklar, ob die Effektschätzung basierend auf den zu Studienende beobachteten Werten (Woche 52) Aussagen über den dauerhaften Zustand der Symptomatik zulässt.

Anzumerken ist jedoch, dass sich aus den vorliegenden Daten bei Anwendung der Auswertungsstrategie-1, in der nach Nasenpolypen-Operation für alle folgenden Werte eine Imputation mittels WPS (entspricht in Responderanalysen Non-Respondern) vorgenommen wurde, keine fazitrelevanten Unterschiede im Vergleich zu Ergebnissen der Auswertungsstrategie-2 ergeben, wobei für die Auswertungsstrategie-1 nicht die notwendigen Sensitivitätsanalysen vorliegen.

Ergebnisse zum Endpunkt Nasale Kongestion / Obstruktion korrigiert

In der Nutzenbewertung A25-145 wurde beschrieben, dass im Modul 4 A des Dossiers mehr Responder als Patientinnen und Patienten mit ausgewertetem Fragebogen zu Woche 52 angegeben waren. Aus diesem Grund waren die vorgelegten Daten nicht verwertbar. Wie oben beschrieben, hat der pU die Angaben zu den Rücklaufquoten für die Endpunkte zur Symptomatik im Rahmen der Stellungnahme korrigiert und Angaben zu Patientinnen und Patienten mit beobachteten bzw. fehlenden Werten vorgelegt. Diese Angaben sind plausibel. Auf Grundlage dieser Daten ist eine Bewertung des Endpunkts möglich.

Angaben zum Endpunkt Gesichtsschmerz korrigiert

Für den Endpunkt Gesichtsschmerz bestand im vorgelegten Dossier die Problematik, dass auf Interventionsseite Ergebnisse aus der Studie WAYPOINT zu Gesichtsdruk eingingen, während auf Vergleichsseite Ergebnisse zu Gesichtsschmerz aus der Studie SYNAPSE zugrunde lagen. Die vorgelegten Ergebnisse waren daher für einen adjustierten indirekten Vergleich grundsätzlich nicht geeignet. Im Rahmen der Stellungnahme hat der pU für die Studie WAYPOINT Auswertungen zur Auswertungsstrategie-2 einschließlich der beiden Sensitivitätsanalysen für Gesichtsschmerz vorgelegt. Auf Grundlage dieser Angaben ist eine Bewertung des Endpunkts Gesichtsschmerz möglich.

Angaben zur Entscheidung für eine Nasenpolypen-Operation vorgelegt

Die Durchführung einer Nasenpolypen-Operation war in beiden Studien im Studienverlauf grundsätzlich erlaubt, wenn auch mit unterschiedlichen Konsequenzen für die weitere Behandlung mit dem Studienmedikament. Während der Studienlaufzeit wurde der Endpunkt Nasenpolypen-Operation aufgrund von COVID-19-bedingten Verzögerungen in der Terminplanung in „Entscheidung für eine Nasenpolypen-Operation“ geändert. In Modul 4 A des Dossiers lagen Angaben für durchgeführte Nasenpolypen-Operationen vor. Im Rahmen der Stellungnahme reichte der pU zusätzlich Angaben zur Entscheidung für eine geplante Nasenpolypen-Operation sowohl für die herangezogene Teilpopulation der Studie WAYPOINT als auch für die Studie SYNAPSE nach. Die Ergebnisse dieser Operationalisierung des

Endpunktes werden analog zur Bewertung A25-145 ergänzend in Anhang A (siehe Tabelle 8) dargestellt.

Wie bereits oben beschrieben besteht eine Unsicherheit bezüglich des Stellenwertes von Nasenpolypen-Operationen innerhalb der Therapiestrategie. Im Rahmen der Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung [4] wurde deutlich, dass es unklar ist, in welchen Fällen bei Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP und mehrfach rezidivierenden Nasenpolypen der Einsatz einer weiteren Nasenpolypen-Operation als Folgetherapie die optimale Therapiestrategie darstellt. Unklar ist insbesondere, ob im deutschen Versorgungskontext bei Patientinnen und Patienten, die bereits eine Verschlechterung nach einer Nasenpolypen-Operation erlitten haben, bei Nichtansprechen auf die Therapie erneut eine weitere Nasenpolypen-Operation erfolgen würde oder nicht vielmehr andere Optionen wie z. B. der Wechsel auf ein anderes Biologikum bevorzugt würden.

Hinzu kommt, dass unklar ist wie in den einzelnen Studien bei der Indikationsstellung für eine Nasenpolypen-Operation vorgegangen wurde. In den jeweiligen Studienunterlagen liegen keine spezifischen Kriterien für die Durchführung einer Nasenpolypen-Operation im Studienverlauf vor. Die Einschlusskriterien der beiden herangezogenen Studien enthalten zwar die Notwendigkeit einer Nasenpolypen-Operation zu Baseline, deren Definition zwischen den Studien hinreichend ähnlich ist (siehe Nutzenbewertung A25-145 [1]). Dennoch ist unklar, ob diese Kriterien in den beiden global durchgeführten Studien für die Durchführung einer Nasenpolypen-Operation im Studienverlauf einheitlich herangezogen wurden, oder ob nicht vielmehr die Verfügbarkeit von anderen (Folge-)Therapieoptionen, wie beispielsweise Biologika, die Therapiestrategie beeinflusst haben. Im European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 wird auf Unterschiede in den Raten zu Nasenpolypen-Operationen in verschiedenen Ländern Europas und Nordamerikas hingewiesen, wobei u. a. der Zugang zur medizinischen Versorgung sowie unterschiedliche Patientenpräferenzen als mögliche Gründe genannt werden [6]. In Ländern der Studiendurchführung außerhalb von Europa oder Nordamerika kann der Unterschied in medizinischer Versorgung noch deutlicher ausfallen. Beispielsweise ist den Angaben des pU aus dem Dossier zu Vor- und Folgetherapien in der global durchgeführten Studie WAYPOINT zu entnehmen, dass nur insgesamt 6 Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation ein Biologikum (Dupilumab, Mepolizumab) als Folgetherapie aufwiesen, obwohl nur wenige ($n = 15$, entspricht 3,7 % der Gesamtpopulation der Studie WAYPOINT) bereits in der Vergangenheit eine Biologika-Therapie erhalten hatten. Dies könnte möglicherweise unter anderem auf die Nichtverfügbarkeit dieser Wirkstoffe außerhalb des deutschen Versorgungskontextes zurückzuführen sein. Daher ist insgesamt unklar, ob das Vorgehen bei der Durchführung von Nasenpolypen-Operation in den Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Dies wird bei der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5.2).

Übersicht der Endpunkte im vorliegenden indirekten Vergleich

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen (ja / nein) und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein adjustierter indirekter Vergleich möglich ist (ja / nein).

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS

Vergleich Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität ^a	Nasale Kongestion / Obstruktion ^b	Verminderung / Verlust des Riechvermögens ^b	Nasaler Ausfluss ^b	Schleim im Rachenraum ^b	Gesichtsschmerz ^b	SNOT-22 (Gesamtscore)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS												
WAYPOINT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS												
SYNAPSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e
Indirekter Vergleich durchführbar	nein ^f	ja ^g	ja ^g	ja ^g	ja ^g	ja ^g	ja ^g	nein ^f	ja ^g	nein ^f	nein ^f	nein
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten erfassten täglich ihre Symptome in einem elektronischen Symptomtagebuch. Es sollte jeweils die schwerste Ausprägung der Symptome in den letzten 24 Stunden dokumentiert werden. Die Bewertung erfolgte in der Studie WAYPOINT für die einzelnen Symptome des NPSD auf einer 4-Punkt-Skala. In der Studie SYNAPSE wurde die Bewertung mithilfe einer VAS für die einzelnen Symptome vorgenommen.</p> <p>c. ohne Todesfälle</p> <p>d. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs ausgewählt, da für alle UE-Endpunkte die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt sind (siehe Nutzenbewertung A25-145 Abschnitt I 4.2 [1]).</p> <p>e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>f. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.2)</p> <p>g. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs sind nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.2), es liegen aber Sensitivitätsanalysen vor, die die Abschätzung ermöglichen, dass die herangezogenen Effekte auch bei Verwendung von Ersetzungsverfahren, die die Therapiestrategie geeigneter abbilden, hinreichend robust sind, um anzunehmen, dass ein adjustierter indirekter Vergleich ein verlässliches Ergebnis liefern kann.</p> <p>INCS: intranasale Kortikosteroide; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; NCS: Nasal Congestion Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; 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; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>												

2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS

Vergleich Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität ^a	Nasale Kongestion / Obstruktion ^b	Verminderung / Verlust des Riechvermögens ^b	Nasaler Ausfluss ^b	Schleim im Rachenraum ^b	Gesichtsschmerz ^b	SNOT-22 (Gesamtscore)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs	
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS														
WAYPOINT	N	H ^d	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^e	H ^f	H ^e	H ^d	N ^g	–
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS														
SYNAPSE	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N ^g	–
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten erfassten täglich ihre Symptome in einem elektronischen Symptomtagebuch. Es sollte jeweils die schwerste Ausprägung der Symptome in den letzten 24 Stunden dokumentiert werden. Die Bewertung erfolgte in der Studie WAYPOINT für die einzelnen Symptome des NPSD auf einer 4-Punkt-Skala. In der Studie SYNAPSE wurde die Bewertung mithilfe einer VAS für die einzelnen Symptome vorgenommen.</p> <p>c. ohne Todesfälle</p> <p>d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>e. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils ersetzter Werte</p> <p>f. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Werten für die der schlecht-möglichste Wert imputiert wurde</p> <p>g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe auch Nutzenbewertung A25-145 [1]).</p> <p>H: hoch; INCS: intranasale Kortikosteroide; N: niedrig; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; 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; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>														

WAYPOINT

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der nachgereichten und eingeschlossenen Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben über die NRS-Symptomskalen, SNOT-22 und SF-36v2) der Studie WAYPOINT als hoch eingeschätzt. Dies ist in dem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils ersetzter Werte begründet. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für diese Endpunkte Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die abschätzen lassen, dass die herangezogenen Effekte auch bei Verwendung von Ersetzungsverfahren, die die Therapiestrategie geeigneter abbilden, hinreichend robust sind, um anzunehmen, dass ein adjustierter indirekter Vergleich ein verlässliches Ergebnis liefern kann.

Wie in der Nutzenbewertung A25-145 ausführlich beschrieben wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Studie WAYPOINT zu den Endpunkten Gesamtmortalität und SUE als hoch bewertet sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UE als niedrig mit eingeschränkter Ergebnissicherheit bewertet [1]. Auch für den Morbiditätsendpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) wurde bereits in der Nutzenbewertung ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund eines großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Werten für die der schlecht-möglichste Wert imputiert wurde, beschrieben [1].

SYNAPSE

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie SYNAPSE wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt (siehe Nutzenbewertung A25-145 [1]).

Konsequenzen für den indirekten Vergleich

Falls auf einer Kante eines indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und Ergebnisse einzelner Endpunkte dieser Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, besteht nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit.

Somit liegen in beiden Studien für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen, die auf der Erfassung von unerwünschten Ereignissen basieren, sowie für den Morbiditätsendpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung keine Daten mit ausreichender Ergebnissicherheit vor, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Aufgrund der nachgereichten Sensitivitätsanalysen für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, wird trotz des jeweils hohen Verzerrungspotenzials

auf Interventionsseite angenommen, dass aus einem adjustierten indirekten Vergleich für diese Endpunkte hinreichend verlässliche Ergebnisse resultieren.

2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Tezepelumab + intranasale Kortikosteroide (INCS) mit Mepolizumab + INCS bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, zusammen. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Sensitivitätsanalysen basierend auf Auswertungsstrategie-2 mit kombinierter LOCF- / Responder-Imputation herangezogen. Ergänzend werden Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf Auswertungsstrategie-2 sowie zu der vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Sensitivitätsanalyse mittels Tipping Point-Methode in Tabelle 9 in Anhang B dargestellt.

Wie in der Nutzenbewertung A25-145 [1] beschrieben, ist für die Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie WAYPOINT (großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen [> 10 Prozentpunkte] hinsichtlich des Anteils an Werten für die der schlecht-möglichste Wert imputiert wurde) die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Die Ergebnisse aus der Analyse der stetigen Daten zum Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung sind in Tabelle 14 der Nutzenbewertung A25-145 [1] ausführlich dargestellt und werden in der vorliegenden Bewertung nicht nochmalig abgebildet.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität (Woche 52)					
Gesamt mortalität ^a					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	0 (0)	147	1 (0,7)	– ^b ; > 0,999 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	206	0 (0)	201	0 (0)	–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
					–

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität (Woche 52)^e					
nasale Kongestion / Obstruktion					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^f	144	134 (93,1)	147	97 (66,0)	0,71 [0,63; 0,81] ^g ; < 0,001 ^h
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ⁱ	206	155 (75,0)	201	132 (66,0)	0,87 [0,76; 0,99] ^g ; 0,037 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,82 [0,69; 0,98] ^g ; 0,032					
Verminderung / Verlust des Riechvermögens					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^f	144	94 (65,3)	147	40 (27,2)	0,41 [0,31; 0,54] ^g ; < 0,001 ^h
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ⁱ	206	100 (49,0)	201	71 (35,0)	0,73 [0,57; 0,95] ^g ; 0,007 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,56 [0,38; 0,82] ^g ; 0,003					
nasaler Ausfluss					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^f	144	126 (87,5)	147	83 (56,5)	0,65 [0,56; 0,76] ^g ; < 0,001 ^h
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ⁱ	206	155 (75,0)	201	132 (66,0)	0,87 [0,76; 0,99] ^g ; 0,037 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,75 [0,61; 0,92] ^g ; 0,005					
Schleim im Rachenraum					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^f	144	103 (71,5)	147	85 (57,8)	0,81 [0,69; 0,97] ^g ; 0,019 ^h
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ⁱ	206	148 (72,0)	201	130 (65,0)	0,90 [0,78; 1,03] ^g ; 0,129 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,90 [0,73; 1,13] ^g ; 0,373					

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesichtsschmerz					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^f	144	90 (62,5)	147	76 (51,7)	0,83 [0,68; 1,02] ^g ; 0,074 ^h
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ⁱ	206	141 (68,0)	201	119 (59,0)	0,86 [0,74; 1,00] ^g ; 0,054 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,97 [0,75; 1,25] ^g ; 0,802					
SNOT-22 Gesamtscore^k					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	129 (89,6)	147	97 (66,0)	0,74 [0,65; 0,84] ^g ; < 0,001 ^h
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	205	157 (76,6)	198	122 (61,6)	0,80 [0,69; 0,93] ^g ; 0,001 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,92 [0,76; 1,12] ^g ; 0,412					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52)^e					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS)^l					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	69 (47,9)	147	49 (33,3)	0,70 [0,52; 0,93] ^g ; 0,013 ^h
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	205	86 (42,0)	198	46 (23,2)	0,55 [0,39; 0,76] ^g ; < 0,001 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
1,27 [0,82; 1,96] ^g ; 0,294					
psychischer Summenscore (MCS)^m					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	48 (33,3)	147	46 (31,3)	0,94 [0,67; 1,31] ^g ; 0,710 ^h
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	205	62 (30,2)	198	41 (20,7)	0,68 [0,47; 0,99] ^g ; 0,030 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
1,38 [0,84; 2,28] ^g ; 0,206					

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs ⁿ					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	113 (78,5)	147	111 (75,5)	–
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	206	169 (82,0)	201	168 (83,6)	–
SUEs ^o					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	8 (5,6)	147	10 (6,8)	0,82 [0,33; 2,01]; 0,809 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	206	12 (5,8)	201	13 (6,5)	0,90 [0,42; 1,93]; 0,839 ^c
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
– ^p					
Abbruch wegen UEs					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	1 (0,7)	147	2 (1,4)	0,51 [0,05; 5,57]; > 0,999 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	206	4 (1,9)	201	4 (2,0)	0,98 [0,25; 3,85]; > 0,999 ^c
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
– ^p					

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Vergleich Studie					
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>c. RR unadjustiert, KI aus Wald-Test, p-Wert aus Fisher’s Exact Test. Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung des Effekts der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet</p> <p>d. indirekter Vergleich nach Bucher [7]</p> <p>e. Responder-Imputation für Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten nach NP-Operation sowie LOCF-Ersetzung für Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten ohne NP-Operation</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme der Scores um $\geq 0,45$ Punkte des Mittelwerts aus Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Studienbeginn (mittlerer Wert der letzten 14 Tage vor Randomisierung). Eine Abnahme des NRS-Scores der NPSD um $\geq 0,45$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 3).</p> <p>g. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + INCS vs. Tezepelumab + INCS für die Studie WAYPOINT bzw. Placebo + INCS vs. Mepolizumab + INCS für die Studie SYNAPSE bzw. Mepolizumab + INCS vs. Tezepelumab + INCS für den indirekten Vergleich.</p> <p>h. Binomiales Regressionsmodell mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenanzahl im Blut. Für das RR wurde die log Link-Funktion verwendet. 95 %-KI und p-Wert aus Wald-Test.</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme der Scores um $\geq 1,5$ Punkte des Mittelwerts aus Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Studienbeginn (mittlerer Wert der letzten 7 Tage vor Randomisierung). Eine Abnahme der VAS Scores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).</p> <p>j. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von 2 separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach [8])</p> <p>k. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des SNOT-22 Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. Eine Abnahme des SNOT-22 Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 110).</p> <p>l. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung in Studie SYNAPSE; in Studie WAYPOINT unklar, ob Randomisierung oder zu Beginn der Run-in-Phase in Woche -2). Eine Zunahme des PCS um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [9]).</p> <p>m. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung in Studie SYNAPSE; in Studie WAYPOINT unklar, ob bei Randomisierung oder zu Beginn der Run-in-Phase in Woche -2). Eine Zunahme des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5,8 bis ca. 69,9; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [9]).</p> <p>n. enthält erkrankungsbezogene Ereignisse</p> <p>o. ohne Todesfälle</p> <p>p. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 3 und Abschnitt 2.2)</p>					

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
INCS: intranasale Kortikosteroide; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; 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					

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Tezepelumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Die oben beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Nasenpolypen-Operationen tragen zu einer reduzierten Aussagesicherheit bei bzw. werden bei der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität ist aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie WAYPOINT (unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen) die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

nasale Kongestion / Obstruktion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss

Für die Endpunkte der Symptomatik nasale Kongestion / Obstruktion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens und nasaler Ausfluss, zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite

jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezepelumab + INCS gegenüber Mepolizumab + INCS. Daraus ergibt sich für die Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS.

Schleim im Rachenraum, Gesichtsschmerz und SNOT-22

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Symptomatik Schleim im Rachenraum, Gesichtsschmerz und zu den Endpunkten SNOT-22, zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tezepelumab + INCS und Mepolizumab + INCS. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6)

Wie in der Nutzenbewertung A25-145 [1] beschrieben ist für die Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI, Frage 6) die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2

Für die Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tezepelumab + INCS und Mepolizumab + INCS. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs ist aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie WAYPOINT die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich für diese Endpunkte somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die bewertungsrelevanten nachgereichten Ergebnisse legt der pU keine Subgruppenanalysen vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen der Dossierbewertung A25-145 wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 5).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Die Einstufung der Endpunkte hinsichtlich der Endpunktkategorie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer hängt von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere von der Schwere und dem Grad der Beeinträchtigung durch ihre Symptome. In Analogie zur Nutzenbewertung von Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet [10,11], in der ebenfalls die Studie SYNAPSE herangezogen wurde, werden die Endpunkte zur Symptomatik (Nasale Kongestion / Obstruktion, Verminderung / Verlust des Riechvermögens, nasaler Ausfluss) der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU äußert sich nicht explizit zur Einstufung der Endpunkte hinsichtlich der Endpunktkategorie, geht aber auch von einer schweren Ausprägung zu Studienbeginn aus.

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene^a: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
nasale Kongestion / Obstruktion Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	93,1 % vs. 75,0 % 0,82 [0,69; 0,98]; p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Verminderung / Verlust des Riechvermögens Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	65,3 % vs. 49,0 % 0,56 [0,38; 0,82]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene^a: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
nasaler Ausfluss Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	87,5 % vs. 75,0 % 0,75 [0,61; 0,92]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schleim im Rachenraum Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	71,5 % vs. 72,0 % 0,90 [0,73; 1,13]; p = 0,373	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesichtsschmerz Verbesserung zu Woche 49 bis 52 um 0,45 (NPSD [NRS]) bzw. 1,5 Punkte (VAS)	62,5 % vs. 68,0 % 0,97 [0,74; 1,25]; p = 0,802	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SNOT-22 Gesamtscore Verbesserung zu Woche 52 um 16,5 Punkte	89,6 % vs. 76,6 % 0,92 [0,76; 1,12]; p = 0,412	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung Verbesserung zu Woche 52	keine geeigneten Daten ^{d, e}	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2		
körperlicher Summenscore (PCS) Verbesserung zu Woche 52 um 9,4 Punkte	47,9 % vs. 42,0 % 1,27 [0,82; 1,96]; p = 0,294	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS) Verbesserung zu Woche 52 um 9,6 Punkte	33,3 % vs. 30,2 % 1,38 [0,84; 2,28]; p = 0,206	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene^a: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
<p>a. Basierend auf Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse 2 (kombinierte LOCF- / Responder-Imputation): Patientinnen und Patienten, bei denen während der Studie ein fehlender post-Baselinewert zu Woche 52 und eine Nasenpolypen-Operation vorlagen, wurden als Responder eingestuft. Fehlende post-Baselinewerte zu Woche 52 von Patientinnen und Patienten, die während der Studie keine Nasenpolypen-Operation hatten, wurden nach dem LOCF-Verfahren imputiert. Anschließend wurde der Responderstatus bestimmt.</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>d. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 3 und Abschnitt 2.2)</p> <p>e. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 10 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Werten für die der schlecht-möglichste Wert imputiert wurde (siehe Nutzenbewertung A25-145 [1])</p> <p>INCS: intranasale Kortikosteroide; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; NRS: Numerische Rating Skala; PCS: Physical Component Summary; 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 6 fasst die Resultate zusammen, die in der Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ nasale Kongestion / Obstruktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Verminderung / Verlust des Riechvermögens: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ nasaler Ausfluss: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen sowie für den Morbiditätseindpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung liegen jeweils keine für den adjustierten indirekten Vergleich geeigneten Daten vor.	
INCS: intranasale Kortikosteroide	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Tezepelumab + INCS im Vergleich zu Mepolizumab + INCS. Jedoch liegen für die Endpunkte in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen sowie für den Morbiditätsendpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen höheren oder geringeren Schaden. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in der vorliegenden Datensituation als nicht quantifizierbar bewertet. Dies ist darin begründet, dass mehrere in Verbindung mit der Durchführung von Nasenpolypen-Operationen stehende Unsicherheiten vorliegen (siehe Kapitel 2 und Abschnitt 2.1). Weiterhin zeigen sich die Vorteile in der Morbidität trotz umfangreicher Erhebung u. a. auch mit dem Instrument SNOT-22, lediglich bei 3 Symptomatikendpunkten, deren Erfassung jeweils auf 2 studienspezifisch unterschiedlichen Instrumenten basiert. Dabei war bei Verwendung von visuellen Analogskalen (VAS) in der Studie SYNAPSE bzw. von 4-Punkt- Numerischen Rating-Skalen (NRS) in der Studie WAYPOINT je nach Studie eine mehr oder weniger detaillierte Einschätzung der Schwere der jeweiligen Symptomausprägung möglich (siehe auch Nutzenbewertung zum Auftrag [1]). Dagegen zeigen sich keine Effekte im Gesamtscore des SNOT-22 sowie in den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hinzu kommt, dass für den adjustierten indirekten Vergleich keine Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vorliegen, wenn auch in der vorliegenden spezifischen Datensituation nicht davon ausgegangen wird, dass der mögliche Schaden den teilweise beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte der Kategorie Morbidität gänzlich infrage stellt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CRSwNP, die mit einer Therapie aus SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Tezepelumab + INCS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Tezepelumab aus der Dossierbewertung A25-145. Während in der Dossierbewertung A25-145 der Zusatznutzen nicht belegt war, zeigt sich in der vorliegenden Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Tezepelumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-145 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dupilumab oder ▪ Omalizumab oder ▪ Mepolizumab jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) ^b	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</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 Tezepelumab 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; SCS: systemische Kortikosteroide</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tezepelumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 17.02.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-145>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zu IQWiG-Bericht Nr. 2190: Tezepelumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1281/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Tezepelumab (Tezspire); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1281/#dossier>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tezepelumab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1281/2026-03-23_Wortprotokoll_Tezepelumab_D-1260.pdf.
5. Smith TL, Schlosser RJ, Mace JC et al. Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9(8): 831-841. <https://doi.org/10.1002/alr.22369>.
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58(Suppl S29): 1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
9. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Addendum zum Auftrag A21-150 [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-42_mepolizumab_addendum-zum-auftrag-a21-150_v1-0.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-150_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf.

Anhang A Entscheidung zu Nasenpolypen-Operationen

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich:
 Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Entscheidung für eine Nasenpolypen-Operation					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	1 (0,7)	147	30 (20,4)	0,03 [0,01; 0,25]; < 0,001
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	206	28 (13,6)	201	56 (27,9)	0,49 [0,32; 0,74]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS –^c					
a. RR unadjustiert, KI und p-Wert aus Wald-Test b. indirekter Vergleich nach Bucher [7] c. Die Durchführung einer Nasenpolypen-Operation wird nicht als Endpunkt für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs herangezogen (siehe Abschnitt 2.1). CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; INCS: intranasale Kortikosteroide; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Anhang B Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – Estimand 2-Analyse ohne / mit Responderersetzung fehlender Werte

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom, ergänzend dargestellt) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität (Woche 52)					
nasale Kongestion / Obstruktion					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	128 (88,9)	147	83 (56,5)	0,64 [0,55; 0,75] ^b ; < 0,001 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	155 (75,0)	201	132 (66,0)	0,87 [0,76; 0,99] ^b ; 0,037 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,74 [0,60; 0,90] ^b ; 0,003					
<i>Sensitivitätsanalyse 1^g</i>					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	128 (88,9)	147	89 (60,5) ^h	k. A.
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	155 (75,0)	201	132 (66,0)	0,87 [0,76; 0,99] ^b ; 0,037 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,79 [0,65; 0,96] ^b ; 0,016					
Verminderung / Verlust des Riechvermögens					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	90 (62,5)	147	32 (21,8)	0,34 [0,25; 0,48] ^b ; < 0,001 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	100 (49,0)	201	71 (35,0)	0,73 [0,57; 0,95] ^b ; 0,007 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,47 [0,31; 0,71] ^b ; < 0,001					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom, ergänzend dargestellt) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>Sensitivitätsanalyse 1^g</i>					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	90 (62,5)	147	38 (25,9) ^h	k. A.
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	100 (49,0)	201	71 (35,0)	0,73 [0,57; 0,95] ^b ; 0,007 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					0,55 [0,37; 0,82] ^b ; 0,003
nasaler Ausfluss					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	119 (82,6)	147	71 (48,3)	0,59 [0,49; 0,71] ^b ; < 0,001 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	155 (75,0)	201	132 (66,0)	0,87 [0,76; 0,99] ^b ; 0,037 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					0,68 [0,54; 0,85] ^b ; < 0,001
<i>Sensitivitätsanalyse 1^g</i>					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	119 (82,6)	147	77 (52,4) ^h	k. A.
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	155 (75,0)	201	132 (66,0)	0,87 [0,76; 0,99] ^b ; 0,037 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					0,73 [0,59; 0,91] ^b ; 0,005
Schleim im Rachenraum					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	101 (70,1)	147	74 (50,3)	0,72 [0,60; 0,88] ^b ; < 0,001 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	148 (72,0)	201	130 (65,0)	0,90 [0,78; 1,03] ^b ; 0,129 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					0,80 [0,63; 1,02] ^b ; 0,070

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom, ergänzend dargestellt) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>Sensitivitätsanalyse 1^g</i>					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	101 (70,1)	147	80 (54,4) ^h	k. A.
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	148 (72,0)	201	130 (65,0)	0,90 [0,78; 1,03] ^b ; 0,129 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,87 [0,69; 1,09] ^b ; 0,226					
Gesichtsschmerz					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	84 (58,3)	147	66 (44,9)	0,78 [0,62; 0,97] ^b ; 0,027 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	141 (68,0)	201	119 (59,0)	0,86 [0,74; 1,00] ^b ; 0,054 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,90 [0,69; 1,18] ^b ; 0,450					
<i>Sensitivitätsanalyse 1^g</i>					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT (NPSD [NRS]) ^a	144	84 (58,3)	147	72 (49,0) ^h	k. A.
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE (VAS) ^d	206	141 (68,0)	201	119 (59,0)	0,86 [0,74; 1,00] ^b ; 0,054 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,98 [0,76; 1,28] ^b ; 0,898					
SNOT-22 Gesamtscore ⁱ					
Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS					
WAYPOINT	144	117 (81,2)	147	74 (50,3)	0,62 [0,52; 0,74] ^b ; < 0,001 ^c
Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS					
SYNAPSE	205	157 (76,6)	198	122 (61,6)	0,80 [0,69; 0,93] ^b ; 0,001 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,77 [0,61; 0,98] ^b ; 0,031					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom, ergänzend dargestellt) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>Sensitivitätsanalyse 1^g</i>					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT	144	117 (81,2)	147	83 (56,5) ^h	k. A.
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE	205	157 (76,6)	198	122 (61,6)	0,80 [0,69; 0,93] ^b ; 0,001 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
0,87 [0,70; 1,08] ^b ; 0,211					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 52)					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS) ^j					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT	144	60 (41,7)	147	36 (24,5)	0,59 [0,42; 0,83] ^b ; 0,002 ^c
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE	205	86 (42,0)	198	46 (23,2)	0,55 [0,39; 0,76] ^b ; < 0,001 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
1,07 [0,66; 1,73] ^b ; 0,786					
<i>Sensitivitätsanalyse 1^g</i>					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT	144	60 (41,7)	147	45 (30,6) ^h	k. A.
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE	205	86 (42,0)	198	46 (23,2)	0,55 [0,39; 0,76] ^b ; < 0,001 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
1,34 [0,85; 2,11] ^b ; 0,213					
psychischer Summenscore (MCS) ^k					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT	144	40 (27,8)	147	33 (22,4)	0,81 [0,54; 1,21] ^b ; 0,296 ^c
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE	205	62 (30,2)	198	41 (20,7)	0,68 [0,47; 0,99] ^b ; 0,030 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					
1,19 [0,69; 2,05] ^b ; 0,536					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom, ergänzend dargestellt) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>Sensitivitätsanalyse 1^g</i>					
<i>Tezepelumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
WAYPOINT	144	40 (27,8)	147	42 (28,6) ^h	k. A.
<i>Mepolizumab + INCS vs. Placebo + INCS</i>					
SYNAPSE	205	62 (30,2)	198	41 (20,7)	0,68 [0,47; 0,99] ^b ; 0,030 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^f:					
Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS					1,51 [0,90; 2,55]^b; 0,121
<p>a. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme der Scores um $\geq 0,45$ Punkte des Mittelwerts aus Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Studienbeginn (mittlerer Wert der letzten 14 Tage vor Randomisierung). Eine Abnahme des NRS-Scores der NPSD um $\geq 0,45$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 3).</p> <p>b. Angaben beruhen auf dem Vergleich Placebo + INCS vs. Tezepelumab + INCS für die Studie WAYPOINT bzw. Placebo + INCS vs. Mepolizumab + INCS für die Studie SYNAPSE bzw. Mepolizumab + INCS vs. Tezepelumab + INCS für den indirekten Vergleich.</p> <p>c. Binomiales Regressionsmodell mit den Termen Behandlungsarm, Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenanzahl im Blut. Für das RR wurde die log Link-Funktion verwendet. 95 %-KI und p-Wert aus Wald-Test.</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme der Scores um $\geq 1,5$ Punkte des Mittelwerts aus Woche 49 bis 52 im Vergleich zu Studienbeginn (mittlerer Wert der letzten 7 Tage vor Randomisierung). Eine Abnahme der VAS Scores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).</p> <p>e. Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von 2 separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach [8])</p> <p>f. indirekter Vergleich nach Bucher [7]</p> <p>g. Responder-Imputation für Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten nach NP-Operation</p> <p>h. eigene Berechnung</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des SNOT-22 Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. Eine Abnahme des SNOT-22 Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 110).</p> <p>j. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores PCS um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung in Studie SYNAPSE; in Studie WAYPOINT unklar, ob Randomisierung oder zu Beginn der Run-in-Phase in Woche -2). Eine Zunahme des PCS um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [9]).</p> <p>k. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (Randomisierung in Studie SYNAPSE; in Studie WAYPOINT unklar, ob bei Randomisierung oder zu Beginn der Run-in-Phase in Woche -2). Eine Zunahme des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 5,8 bis ca. 69,9; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [9]).</p>					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom, ergänzend dargestellt) – RCT, indirekter Vergleich: Tezepelumab + INCS vs. Mepolizumab + INCS (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tezepelumab + INCS bzw. Mepolizumab + INCS		Placebo + INCS		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
INCS: intranasale Kortikosteroide; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; NPSD: Nasal Polyposis Symptom Diary; 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					