

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab **Neues Anwendungsgebiet: Chronische** **Rhinosinusitis mit Nasenpolypen**

Berlin, den 22. März 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Mepolizumab (nAWG: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1306,

Auftrag: A21-150, Version 1.0, Stand: 25.02.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5259/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Mepolizumab_D-746.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-12-01-D-746:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/764/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	5
Eingeschlossene Studien	5
Studiendesign	5
Studiendauer	5
Studienpopulation	5
Einschlusskriterien.....	6
Ausschlusskriterien (Auswahl)	6
Studienmedikation	6
Basistherapie (obligat)	6
Primäre Endpunkte	6
Patientencharakteristika.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	8
Endpunkte.....	9
Bewertung von Effektivität und Sicherheit.....	10
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	11
Fazit.....	11
Literaturverzeichnis	12

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die chronische Rhinosinusitis (CSR) ist eine symptomatische Entzündung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen über mehr als zwölf Wochen mit konsekutivem Gewebeumbau. In Abhängigkeit vom Vorhandensein rhinoskopisch oder endoskopisch sichtbarer Polypen unterscheidet man die CRSwNP (CRS mit Polypen) von der CRS-sNP (CRS ohne Polypen). Bei der CRSsNP dominieren T-Zellen vom Typ Th1 und neutrophile Granulozyten (Typ-1-Inflammation). Dagegen liegt der CRSwNP der gleiche Pathomechanismus zugrunde wie dem Asthma und der atopischen Dermatitis: Die Entzündung wird aufrecht gehalten von Th2-Zellen und eosinophilen Granulozyten (Typ-2-Inflammation). Typische Beschwerden der CRSwNP sind eine behinderte Nasenatmung, Sekretion, Gesichtsschmerz und Riechstörung.

Arzneimittel

Interleukin-5 (IL-5) spielt eine wichtige Rolle bei der Typ-2-Inflammation. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper, der gegen IL-5 gerichtet ist und verhindert, dass IL-5 an seinen Rezeptor auf der Zelloberfläche von Eosinophilen bindet. Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Proliferation, Infiltration und Aktivierung von Eosinophilen reduziert. Mepolizumab wird als fixe Dosis von 100 mg alle vier Wochen subkutan verabreicht.

Mepolizumab ist bereits seit 2015 zugelassen als Zusatzbehandlung bei schwerem eosinophilem Asthma. 2021 wurde Mepolizumab nach anderen Indikationserweiterungen auch als Zusatztherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Basistherapie der CRSwNP ist dabei die Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Mepolizumab wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CRSwNS. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.
CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen

Basistherapie der CRS sind INCS. Unterstützend werden Nasenspülungen mit physiologischer Kochsalzlösung empfohlen. Bei Versagen der konservativen Therapie kann eine funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (FESS) indiziert sein, um die Ventilation durch Entfernung anatomischer Engstellen zu verbessern und die Entzündungslast durch Resektion der Polypen zu verbessern. Bei CRSwNP kommt außerdem im Rahmen einer Schubtherapie die kurzzeitige orale Gabe von Glukokortikoiden infrage. Bei gesicherter AERD (Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung) wird eine adaptive Desaktivierungsbehandlung empfohlen (1). Aus Sicht der AkdÄ entspricht die durch den G-BA festgelegte ZVT den Empfehlungen aktueller Leitlinien.

Eingeschlossene Studien

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie **SYNAPSE** vorgelegt:

[IQWiG Dossierbewertung, S. 9–16, Dossier pU, Modul 4A, S. 66–75]

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie

Studiendauer

- Run-in-Phase 4 Wochen, Behandlung 52 Wochen, Nachbeobachtung 24 Wochen

Studienpopulation

- 407 Patientinnen und Patienten

Einschlusskriterien

- CRSwNS mit bilateralen Nasenpolypen und NPS (Nasenpolypenscore) ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch), bestätigt durch Endoskopie oder Computertomographie
- \geq achtwöchige Behandlung mit INCS vor Screening
- ≥ 1 Nasenpolypenoperation in den letzten zehn Jahren
- aufgrund der Erkrankungsschwere Bedarf einer erneuten Nasenpolypenoperation (2), operationalisiert als
 - VAS (visuelle Analogskala) nasale Obstruktion > 5
 - VAS Symptom-Gesamtscore > 7

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- geplante Operation zur Entfernung von Nasenpolypen oder Warteliste für eine solche Operation (Einschluss möglich bei Einverständnis der Patientin bzw. des Patienten zur Absage des Termins bzw. Wartelistenplatzes) (2)
- Nikotinkonsum aktuell oder in den letzten sechs Monaten (2)

Studienmedikation

- Mepolizumab 100 mg/ml oder Placebo s.c. alle vier Wochen

Basistherapie (obligat)

- Mometasonfuroat intranasal 2 mal täglich 2 Stöße à 50 μg , bei Unverträglichkeit Reduktion auf 1 mal täglich 2 Stöße à 50 μg möglich

Primäre Endpunkte

- Veränderung NPS zu Woche 52
- mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49–52

Patientencharakteristika

Die Studie SYNAPSE schloss überwiegend (92 %) europäische und kaukasische Patientinnen und Patienten ein. Informationen zum Anteil deutscher Patientinnen und Patienten liegen nicht vor. Die an der Studie Teilnehmenden waren mehrheitlich männlich mit einem Altersdurchschnitt von 49 Jahren. Asthma war mit 71 % eine häufige Komorbidität. Im Placebo-Arm bestand bei mehr Patientinnen und Patienten eine AERD als im Interventionsarm (siehe Tabelle 2). Aus Sicht des IQWiG wird hierdurch nicht die Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme infrage gestellt. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie SYNAPSE

	Mepolizumab (n = 206)	Placebo (n = 201)
Alter, MW [Jahre]	49	49
männliches Geschlecht [%]	67	62
Dauer der Erkrankung, MW [Jahre]	11	12
Nasenpolypenscore, MW	5	6
VAS Symptom-Gesamtscore, MW	9	9
VAS nasale Obstruktion, MW	9	9
SNOT-22 Score, MW	64	64
AERD [%]	22	31
Asthma [%]	68	74

AERD: Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung; MW: Mittelwert; SNOT-22: 22-Item Sino-Nasal Outcome Test; VAS: visuelle Analogskala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (maximal vorstellbare Beschwerden)

Die Anwendung von Mepolizumab ist laut Zulassung beschränkt auf Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP. Die deutsche S2k-Leitlinie unterscheidet nicht zwischen verschiedenen Schweregraden der CRSwNP (1). Dagegen klassifiziert das europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) die CRSwNP je nach Symptomausprägung als „kontrolliert“, „teilweise kontrolliert“ und „unkontrolliert“. Im Rahmen von Studien gilt dabei laut EPOS die CRSwNP als unkontrolliert, wenn die typische Symptomatik der CRSwNP (behinderte Nasenatmung, Sekretion, Gesichtsschmerz, Geruchsstörung, Schlafstörung) in der VAS überwiegend über 5 liegt (Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (maximal vorstellbare Beschwerden)). Weitere Aspekte, die auf eine unkontrollierte CRSwNP hinweisen, sind laut EPOS eine pathologisch veränderte Schleimhaut in der Endoskopie sowie die Notwendigkeit von Antibiotika oder oralen Glukokortikoiden (OCS) in den letzten sechs Monaten (3).

Abweichend von den definierten Einschlusskriterien lag bei 18 % der Patientinnen und Patienten der NPS unter 5 (17 % im Interventionsarm, 20 % im Kontrollarm). Dennoch erfüllt die Studienpopulation von SYNAPSE aus Sicht der AkdÄ die EPOS-Kriterien der unkontrollierten CRSwNP: Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen eine hohe Symptomlast auf und hatten ganz überwiegend endoskopisch nachgewiesene, bilaterale Schleimhautveränderungen. Angaben zur Antibiotikatherapie der CRSwNP liegen nicht vor, etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten benötigte jedoch im vorausgehenden Jahr mindestens einmalig OCS aufgrund der CRSwNP. Die Studienpopulation repräsentiert somit eine spezielle, schwer erkrankte Teilgruppe von Patientinnen und Patienten mit CRS, die trotz Standardtherapie (INCS kombiniert mit chirurgischen Interventionen) keine Symptomkontrolle erreicht. Die untersuchte Population entspricht deshalb nach Einschätzung der AkdÄ der zulassungskonformen Zielgruppe

von Mepolizumab. Zusätzliche Angaben zur Adhärenz der Patientinnen und Patienten gegenüber INCS wären wünschenswert gewesen.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Nach Einschätzung des IQWiG ist die Studie SYNAPSE grundsätzlich zur Nutzenbewertung geeignet. Das IQWiG bezweifelt jedoch, dass Patientinnen und Patienten mit **AERD** adäquat behandelt wurden: Während der Studie erhielten nur 5 % der Patientinnen und Patienten mit AERD eine adaptive Desaktivierung (5 von 108 Patientinnen/Patienten) und auch vor Studienbeginn erfolgte eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei lediglich 4 % der Patientinnen und Patienten; bezüglich der Vorbehandlung ist zudem unklar, ob die ASS-Therapie im Rahmen einer adaptiven Desaktivierung erfolgte. [IQWiG Dossierbewertung, S. 17–19, S. 22; Dossier pU, Modul 4A, S. 71–75]

Die S2k-Leitlinie spricht eine starke Empfehlung dafür aus, bei Patientinnen und Patienten mit gesicherter AERD und Rezidiv-Polyposis eine adaptive Desaktivierung zu beginnen (1). Die geringe Häufigkeit adaptiver Desaktivierungen erscheint somit bei der Studienpopulation – ausschließlich Patientinnen und Patienten mit hohem NPS trotz vorausgegangener Nasenpolypenoperation – nicht leitlinienkonform. Allerdings ist die adaptive Desaktivierung in der Praxis aufgrund von Nebenwirkungen häufig nur schwer umzusetzen, sodass bei vielen Patientinnen und Patienten keine adäquate Therapie der AERD erfolgt. Zudem ist eine relevante Beeinflussung der Studienergebnisse durch die nicht leitlinienkonforme Behandlung der AERD unwahrscheinlich: Lediglich drei Patientinnen/Patienten mit AERD ohne adaptive Desaktivierung nahmen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) an mehr als drei Studientagen ein, der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten mit AERD (80 %) erhielt im Studienverlauf keinerlei NSAR.

Das IQWiG kritisiert außerdem, dass unklar ist, wie viele geplante **Nasenpolypenoperationen** aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien bei Studienbeginn abgesagt wurden. Zudem fehlen Angaben, ob die Empfehlung zur Operation durch den Studienarzt oder den behandelnden Arzt außerhalb der Studie erfolgte. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG darin zu, dass eine Verzögerung indizierter Operationen nicht auszuschließen ist. Dies wirkt sich in erster Linie auf die Symptomlast der Patientinnen und Patienten aus. Nach Einschätzung der AkdÄ wird die Indikationsstellung zur Operation – eine funktionierende Verblindung vorausgesetzt – durch das Design nicht beeinflusst.

Der dritte Kritikpunkt des IQWiG bezieht sich auf die in der Studie SYNAPSE angewandte **Ersetzungsstrategie**: Bei 23 % der Patientinnen und Patienten unter Placebo und bei 9 % der Patientinnen und Patienten unter Mepolizumab erfolgte eine Nasenpolypenoperation. Diese Patientinnen und Patienten erhielten weiterhin ihre Studienmedikation und nahmen unverändert an den Studienvisiten teil. Dennoch wurde den Patientinnen und Patienten der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen. Der Primärpublikation ist zu entnehmen, dass diese präspezifizierte Ersetzungsstrategie für alle VAS-Scores, den SNOT-22(22-Item Sino-Nasal Out-come Test)-Score sowie den NPS gewählt wurde (4).

Nach Einschätzung der AkdÄ spiegelt diese „Non-Responder-Ersetzung“ nicht die Versorgungsrealität wider, da nach einer Nasenpolypenoperation die konservative Therapie der CRSwNP regelhaft weitergeführt wird, um persistierende Symptome zu lindern und

Rezidive zu vermeiden. In die Beurteilung der Effektivität von Mepolizumab müssten deshalb die Daten aller Patientinnen und Patienten einfließen, auch die der kürzlich operierten. Da Nasenpolypenoperationen zumindest kurz- bis mittelfristig die Symptomatik der CRSwNP bessern und deutlich mehr Werte im Placebo-Arm als im Kontroll-Arm ersetzt wurden, führt die gewählte Ersetzungsstrategie aus Sicht der AkdÄ zu einer Überschätzung der Symptom-besserung durch Mepolizumab.

Endpunkte

In der Interventionsgruppe erfolgten signifikant weniger Nasenpolypenoperationen als in der Kontrollgruppe. Dies ist konsistent zu der signifikant stärkeren Reduktion des NPS unter Mepolizumab. Auch die von Patienten berichtete Symptomatik der CRSwNP, operationalisiert als VAS und SNOT-22-Score, war unter Mepolizumab signifikant gebessert. Die Einzelkomponenten nasaler Ausfluss, Schleim im Rachen und Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich verbesserten sich in der VAS ähnlich stark wie die nasale Obstruktion (siehe Tabelle 3). Bei der Komponente „Geruchssinn“ bestand eine etwas geringere, aber ebenfalls signifikante Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Differenz in der VAS-Veränderung: -1). [IQWiG Dossierbewertung, S. 20–29; Dossier pU, Modul 4A, S. 83–138, 177–188, 192–203]

Tabelle 3: Effektivität von Mepolizumab in der Studie SYNAPSE

	Mepolizumab (n = 206)	Placebo (n = 201)
Nasenpolypenoperation Woche 52	9 %	23 %
HR (95 % CI); p-Wert	0,43 (0,25; 0,76); p = 0,003	
Nasenpolypenscore		
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS Mean	-1	0
Differenz (95 % CI); p-Wert	-1 (-1; -1); p < 0,001	
Hedges' g (95 % CI)	-0,44 (-0,64; -0,25)	
Nasenpolypenscore Responder* Woche 52	50 %	28 %
RR (95 % CI); p-Wert	0,56 (0,42; -0,73); p < 0,001	
VAS Symptom Gesamtscore		
Veränderung Baseline zu Woche 49–52 LS Mean	-4	-2
Differenz (95 % CI); p-Wert	-2 (-3; -1); p < 0,001	
Hedges' g (95 % CI)	-0,54 (-0,74; -0,34)	
VAS Symptom Gesamtscore Responder** Woche 49–52	67 %	45 %
RR (95 % CI); p-Wert	0,66 (0,55; 0,80); p < 0,001	
VAS nasale Obstruktion		
Veränderung Baseline zu Woche 49–52 LS Mean	-4	-2

	Mepolizumab (n = 206)	Placebo (n = 201)
Differenz (95 % CI); p-Wert	-2 (-3; -1); p < 0,001	
Hedges' g (95 % CI)	-0,52 (-0,72; -0,33)	
VAS nasale Obstruktion Responder** Woche 49–52	68 %	46 %
RR (95 % CI); p-Wert	0,68 (0,56; 0,82); p < 0,001	
SNOT-22 Gesamtscore		
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS Mean	-22	-4
Differenz (95 % CI); p-Wert	-18 (-25; -11); p < 0,001	
SNOT-22 Gesamtscore Responder*** Woche 49–52	69 %	45 %
RR (95 % CI); p-Wert	0,66 (0,54; 0,79); p < 0,001	
* Verbesserung ≥ 1 Punkt; ** Verbesserung ≥ 1,5 Punkte; *** Verbesserung ≥ 16,5 Punkte CI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Square Mean; RR: relatives Risiko; SNOT-22: 22-Item Sino-Nasal Outcome Test mit Bewertung von 22 Parametern von 0 (keine Beschwerden) bis 5 (maximal vorstellbare Beschwerden); VAS: visuelle Analogskala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (maximal vorstellbare Beschwerden)		

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) unterschied sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nicht. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle waren selten und nicht signifikant gehäuft unter Mepolizumab (Mepolizumab vs. Placebo: 5 vs. 2 Patientinnen bzw. Patienten). Schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE traten in beiden Studienarmen gleich häufig auf (6 % bzw. 2 %).

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien wurden zu Studienbeginn bei einem unbekanntem Anteil der Patientinnen und Patienten indizierte Operationen verschoben (siehe oben). Die Verzögerung durch Terminabsagen und Streichung von Wartelisteplätzen betrifft jedoch beide Studienarme. Dieses Studiendesign stellt deshalb nach Einschätzung der AkdÄ die gezeigte Reduktion von Nasenpolypenoperationen unter Mepolizumab nicht grundsätzlich infrage. Insgesamt rechnet die AkdÄ durch die zugelassenen monoklonalen Antikörper mit einem deutlichen Rückgang von Nasenpolypenoperationen. Daten für einen Vergleich der verschiedenen Antikörpertherapien (Mepolizumab, Omalizumab und Dupilumab) liegen nicht vor.

Die typische Symptomatik der CRSwNP, operationalisiert als VAS und SNOT-22, wird konsistent unter Mepolizumab gebessert. Für beide Messinstrumente gibt es keine validierte Minimal important difference (MID). Analog zu der Schmerzmedizin (5) kann jedoch aus Sicht der AkdÄ eine Differenz von ≥ 15 % (entsprechend ≥ 1,5 bei VAS bzw. ≥ 16,5 bei SNOT-22) als klinisch relevant angesehen werden. Dies entspricht auch dem durch das IQWiG definierten Responsekriterium. Die Differenz von 15 % wird mit Ausnahme des Geruchssinns bei allen Einzelkomponenten erreicht. Zudem schließen die Konfidenzintervalle der Effektstärken (Hedges' g) nicht den Bereich eines unbedeutenden Effekts (< 0,2) ein. Aus Sicht der AkdÄ sprechen die vorliegenden Daten deshalb zunächst für eine patientenrelevante Symptomreduktion durch Mepolizumab. Wie oben

ausgeführt, sind die Effektstärken jedoch potenziell verzerrt durch die gewählte Ersetzungsstrategie und nicht direkt übertragbar auf die Gesamtpopulation schwer erkrankter Patientinnen und Patienten mit CRSwNP (mit und ohne kürzlich erfolgter Nasenpolypenoperation).

Aufgrund des Wirkmechanismus von Mepolizumab ist eine höhere Effektivität bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter eosinophiler Entzündung anzunehmen. In der Indikation Asthma wurde diese pathophysiologisch plausible Hypothese bestätigt: Subgruppenanalysen zeigten in der Zulassungsstudie MENSA eine stärkere Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen bei Patientinnen und Patienten mit einer Eosinophilie $\geq 500/\mu\text{l}$ als bei Patientinnen und Patienten mit einer Eosinophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$ (6). In der Studie SYNAPSE ist der Zusammenhang zwischen Eosinophilie und Effektivität nicht eindeutig: Zwar wird die VAS nasale Obstruktion nur bei Patientinnen und Patienten mit Eosinophilen $> 300/\mu\text{l}$ signifikant reduziert, allerdings verbessert sich der NPS bei Patientinnen und Patienten mit geringen Eosinophilenzahlen ($< 300/\mu\text{l}$) deutlicher als in den Subgruppen mit Eosinophilen von 300 bis $500/\mu\text{l}$ oder Eosinophilen $> 700/\mu\text{l}$. Diese inkonsistenten Ergebnisse sind nach Einschätzung der AkdÄ am ehesten durch die kleinen Subgruppen bedingt ($n < 70$). In der Indikation CRSwNP lässt sich aktuell nicht abschließend beurteilen, inwieweit die Effektivität von Mepolizumab durch die Höhe der Eosinophilen mitbeeinflusst wird.

Aus den vorliegenden Daten ergeben sich keine Sicherheitsbedenken. Allerdings liegen nach Einschätzung der AkdÄ keine ausreichenden Langzeitdaten vor, um die Risiken einer Dauertherapie mit Mepolizumab zu beurteilen. Zudem sind ältere Patientinnen und Patienten (≥ 65 Jahre) deutlich unterrepräsentiert ($n = 56$). Mögliche wichtige Risiken einer langfristigen Therapie mit Mepolizumab sind Veränderungen der Immunreaktion (Infektionen, maligne Erkrankungen), eine negative Beeinflussung kardiovaskulärer Faktoren und Reboundphänomene beim Absetzen von Mepolizumab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aufgrund des chronischen Verlaufs steht bei der Therapie der CRSwNP die Symptomlinderung im Vordergrund. Aus Sicht der AkdÄ zeigt die Studie SYNAPSE eine patientenrelevante, konsistente Verbesserung der typischen Symptomatik der schweren CRSwNP. Aufgrund der gewählten Ersetzungsstrategie ist das genaue Ausmaß der Effektivität jedoch nicht sicher beurteilbar. Nach Einschätzung der AkdÄ sind die Effekte von Mepolizumab deshalb nicht quantifizierbar. Insgesamt sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Mepolizumab als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, besteht.

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S2k-Leitlinie "Rhinosinusitis": https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012l_S2k_Rhinosinusitis_2019-04_01.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2022). AWMF-Register-Nummer: 017/049 und 053-012, Stand: April 2017.
2. Han JK, Bachert C, Fokkens W et al.: Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (Protokoll). *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1141-1153.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58: 1-464.
4. Han JK, Bachert C, Fokkens W et al.: Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1141-1153.
5. Kelly AM: The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J* 2001; 18: 205-207.
6. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al.: Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-1207.