

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

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

Berlin, den 09. März 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tezepelumab (Neues Anwendungsgebiet:
Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2190,
chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Auftrag: A25-145, Version 1.0, Stand: 11.02.2026

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9338/2026-02-16_Nutzenbewertung-IQWiG_Tezepelumab_D-1260.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1260

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1281/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Patientencharakteristika.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	7
Endpunkte.....	8
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 endoskopisch sichtbarer Nasenpolypen (NP) unterscheidet man die CRSwNP (CRS mit NP) von der CRSsNP (CRS ohne NP). Bei der CRSsNP dominieren T-Zellen vom Typ Th1 und neutrophile Granulozyten (Typ-1-Inflammation). Dagegen liegt der CRSwNP der gleiche Pathomechanismus zu Grunde 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

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler IgG-Antikörper, der gegen das Zytokin TSLP (thymisches stromales Lymphopoietin) gerichtet ist. TSLP wird in Haut- und Schleimhautepithelien als Reaktion auf Allergene, Infektionen, Toxine und Verletzungen gebildet und führt zur Aktivierung von Th2-Zellen, Eosinophilen, Mastzellen und Basophilen. Durch Blockade von TSLP soll Tezepelumab die Entzündungsreaktion bei CRSwNP hemmen und die Bildung von NP verhindern.

Tezepelumab wurde am 20.10.2025 zugelassen als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Seit 2022 ist Tezepelumab bereits zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Tezepelumab wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit CRSwNP. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in [Tabelle 1](#) dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tezepelumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	• Dupilumab oder • Omalizumab oder • Mepolizumab jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT 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. 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. CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen; SCS: systemische Kortikosteroide	

Die deutsche S2k-Leitlinie „Rhinosinusitis“ (1) ist abgelaufen und wird derzeit überarbeitet. 2022 wurde das Kapitel zur Therapie mit Biologika basierend auf einer systematischen Recherche aktualisiert (2). Die Autoren sprechen eine starke Empfehlung für Biologika als Zusatztherapie zu INCS bei schwerer CRSwNP mit fehlender Krankheitskontrolle aus. Die Kriterien für den Therapiebeginn orientieren sich an dem EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases)-Positionspapier (3) zu Rhinosinusitis und NP. Kriterien für einen Therapiebeginn mit Biologika sind unter anderem Rezidiv-Polypen nach einer Operation, die frustrane Behandlung mit SCS und die Beeinträchtigung des Riechsinns (siehe Tabelle 2, (2)). Die Evidenz für diese Kriterien wird als begrenzt eingeschätzt.

International liegt eine methodisch hochwertige, aktuelle Leitlinie der JTFPP (Joint Task Force on Practice Parameters) (4) vor, getragen durch AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) und ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology). Die JTFPP spricht sowohl für INCS als auch Biologika eine eingeschränkte Empfehlung aus. Nach Einschätzung der Leitlinienautoren ist der Behandlungseffekt von INCS gering bis moderat ausgeprägt bei gleichzeitig geringen Risiken und Belastungen. Eine Indikation für Biologika wird insbesondere für Patienten mit fehlendem Ansprechen auf INCS und starker Krankheitsaktivität gesehen. Die JTFPP spricht ebenso wie die teilaktualisierte deutsche Leitlinie keine Präferenz für ein bestimmtes Biologikum aus, verweist jedoch auf die Netzwerk-Metaanalyse von Oykhman et al. (5), in der Dupilumab die größte Wirksamkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aufwies.

Die JTFPP gibt keine Empfehlungen zu SCS und NP-Operationen. Im EUFOREA-Positionspapier werden als Kriterien für eine Therapie mit SCS schwere CRSwNP-Symptome trotz Anwendung von INCS und salzhaltigen Nasenspülungen genannt. NP-Operationen werden in erster Linie als Therapieoption bei Versagen von SCS bzw. Kontraindikationen gegenüber SCS gesehen. Zusammenfassend entspricht aus Sicht der AkdÄ die durch den G-BA festgelegte ZVT dem Versorgungsstandard in Deutschland (6).

Eingeschlossene Studien

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) und das IQWiG wurde keine Studie identifiziert, die Tezepelumab mit der ZVT verglich. Der pU legt deshalb einen adjustierten indirekten Vergleich mit Mepolizumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention werden hierfür die Studie **WAYPOINT** und auf der Vergleichsseite die Studie **SYNAPSE** herangezogen. In beiden Studien wurde die Studienmedikation als Add-on zu INCS untersucht.

Die Studien WAYPOINT und SYNAPSE weisen ein ähnliches Design auf. Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Eingeschlossen wurden jeweils Patienten mit CRSwNP, die trotz INCS-Therapie eine ausgeprägte Symptomatik aufwiesen (WAYPOINT: n = 408, SYNAPSE: n = 407). Als primärer Endpunkt wurde in beiden Studien die Veränderung des NPS (Nasenpolypenscore) zu Woche 52 untersucht. Koprimary Endpunkte waren die Veränderung des über 14 Tage gemittelten NCS (Nasal Congestion Score) zu Woche 52 in der Studie WAYPOINT bzw. die Veränderung der mittleren VAS (visuelle Analogskala) für nasale Obstruktion in den Wochen 49 bis 52 in der Studie SYNAPSE.

Die Studie SYNAPSE schloss ausschließlich Patienten ein, bei denen eine NP-Operation erfolgt war. In der Studie WAYPOINT war dagegen eine Teilnahme auch ohne vorausgegangene NP-Operation möglich, wenn der Patient aufgrund der CRSwNP SCS erhalten hatte. Für den adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt der pU nur die WAYPOINT-Teilpopulation mit vorausgegangener NP-Operation (n = 291).

Die Studien WAYPOINT und SYNAPSE gingen unterschiedlich mit NP-Operationen um, die im Studienverlauf erfolgten: In der Studie SYNAPSE war die Durchführung von NP-Operationen zu jeglichem Zeitpunkt im Studienverlauf erlaubt und hatte keinen Einfluss auf die Behandlung mit dem Studienmedikament. Dagegen führte in der Studie WAYPOINT eine NP-Operation unmittelbar zum Abbruch der Studienmedikation. Im Anschluss sollten die Endpunkte für mindestens vier Wochen (± 5 Tage) nachbeobachtet werden. Es bestand für die Patienten die Möglichkeit, darüber hinaus an den geplanten Studienvisiten bis Woche 52 teilzunehmen oder in monatlichen Abständen telefonisch kontaktiert zu werden und weiterhin das elektronische Tagebuch auszufüllen. Es ist unklar, wie viele Patienten in der herangezogenen Teilpopulation der Studie WAYPOINT dies in Anspruch nahmen.

Patientencharakteristika

In beiden Studien sind die Patientencharakteristika zwischen den Armen ausgeglichen, auch in der herangezogenen Teilpopulation der Studie WAYPOINT (siehe Tabelle 9, IQWiG-Dossierbewertung). Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel etwa 50 Jahre alt,

mehrheitlich männlich und überwiegend weißer Abstammung, wobei asiatische Patienten in der WAYPOINT-Studie häufiger vertreten waren als in der SYNAPSE-Studie (22 % vs. 4 %). Die CRSwNP-Diagnose wurde durchschnittlich etwa 15 Jahre (WAYPOINT) bzw. 11 Jahre (SYNAPSE) vor Studieneinschluss gestellt. Etwa 60 % bis 70 % der Patienten litten unter Asthma, etwa 20 % unter AERD (Aspirin-induzierte Atemwegserkrankung). Der mittlere NPS lag bei Studieneinschluss bei etwa 6. Der SNOT (SinoNasal Outcome Test)-22-Gesamtscore betrug zwischen 64 und 70 Punkten. Bei mehr als 40 % der Patienten war in den letzten zwölf Monaten eine Therapie mit SCS erforderlich gewesen.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die Studienpopulationen repräsentieren aus Sicht der AkdÄ eine spezielle, schwer erkrankte Teilgruppe von Patienten mit CRSwNP, die trotz Standardtherapie (INCS kombiniert mit chirurgischen Interventionen) keine Symptomkontrolle erreicht. Es ist unklar, ob eine Therapie der AERD erfolgte. Nach Einschätzung der AkdÄ stellt dies jedoch nicht die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in Frage, da die adaptive Desaktivierung aufgrund von Nebenwirkungen in der Praxis häufig nur schwer umsetzbar ist. In beiden Studien wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen zu Studienbeginn eine NP-Operation geplant war. Dies führte möglicherweise dazu, dass indizierte NP-Operationen abgesagt bzw. verzögert wurden, um eine Studienteilnahme zu ermöglichen. Auch wenn hierdurch eine erhöhte Symptomlast der Patienten bestand, ist nicht mit einer Verzerrung der relativen Effekte zu rechnen: Der Aufschub von zu Studienbeginn indizierten Operationen betraf Kontroll- und Interventionsgruppen gleichermaßen.

Im Studienverlauf wurden im Kontrollarm der Studie WAYPOINT deutlich seltener NP-Operationen durchgeführt und deutlich seltener SCS verabreicht als im Kontrollarm der Studie SYNAPSE (NP-Operationen: 13,6 % vs. 23,0 %, SCS: 16,3 % vs. 37,0 %). Diese Behandlungsunterschiede lassen sich nicht durch unterschiedliche Baseline-Charakteristika der Patienten erklären. Am ehesten wurden in der Studie WAYPOINT sowohl Operationen als auch SCS aufgrund der COVID-19-Pandemie verzögert (Zeitraum der Studiendurchführung SYNAPSE: 2017 bis 2019, WAYPOINT: 2021 bis 2024). Es ist anzunehmen, dass es aufgrund der COVID-19-Pandemie insgesamt zu selteneren Arztkontakten in der Studie WAYPOINT kam. Außerdem waren laut einem Positionspapier des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC) (7) Patienten verunsichert, inwieweit „Kortisonpräparate“ das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion erhöhen oder einen schwereren Verlauf der COVID-19-Erkrankung verursachen können. Hierdurch verbleiben Unsicherheiten, ob die Begleittherapie – insbesondere hinsichtlich der Adhärenz zu INCS – und die Schubtherapie mit SCS in der Studie WAYPOINT adäquat umgesetzt wurde.

In der Studie WAYPOINT fehlen Daten mit einem relevanten und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteil. Insbesondere fehlen auswertbare Fragebögen für die verschiedenen Einzelsymptome im NPSD (Nasal Polyposis Symptom Diary) zu Woche 52 bei 12,5 % der Patienten im Interventionsarm und 29,3 % der Patienten im Placeboarm. Der pU ersetzte diese Daten bei kontinuierlichen Endpunkten mittels des schlechtmöglichen Wertes (WPS, Worst Possible Score) und wertete bei Responder-Analysen Patienten mit

fehlenden Werten als Non-Responder (vom pU als Estimand 2 bezeichnet). Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der fehlenden Daten auf – per Studienprotokoll obligatorische – Therapieabbrüche nach NP-Operationen zurückzuführen ist, die nur unter Placebo erfolgten, nicht unter Tezepelumab. Die postoperative Ersetzung mittels WPS erscheint aus klinischer Sicht nicht angemessen, da NP-Operationen zumindest kurz- bis mittelfristig die Symptomatik der CRSwNP deutlich verbessern. Sensitivitätsanalysen unter Anwendung alternativer Ersetzungsstrategien wurden durch den pU nicht vorgelegt.

Auf der Vergleichsseite zieht der pU die im Addendum der Nutzenbewertung von Mepolizumab (8) dargestellten Auswertungen der Studie SYNAPSE heran. Auch hier erfolgte eine WPS-Ersetzung fehlender Werte. Diese Ersetzung betrifft jedoch im Unterschied zur Studie WAYPOINT nicht regelhaft Patienten nach NP-Operationen, da in der Studie SYNAPSE die Studienmedikation postoperativ fortgesetzt und die Patienten bis zum geplanten Studienende weiter beobachtet wurden. In die vom pU herangezogene Auswertung der SYNAPSE-Studie fließen somit im Unterschied zur WAYPOINT-Studie regelhaft die postoperativ erhobenen Werte der Patienten ein. Zudem ist bei der Studie SYNAPSE – im Unterschied zur Studie WAYPOINT – nach Einschätzung des IQWiG bei der Gesamtpopulation von einem geringen Anteil fehlender Werte auszugehen (in der Populationen ohne NP-Operation fehlende Werte bei 3 % der Patienten, keine Angaben zu Rückläufen der Fragebögen nach Operation).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Wirksamkeit von Tezepelumab in der vorgelegten Analyse der Studie WAYPOINT überschätzt wird, da regelhaft die postoperative Symptomatik nicht erfasst, sondern durch WPS ersetzt wurde. Der Vergleich gegen eine Auswertung der Studie SYNAPSE, bei der überwiegend die postoperative Symptomatik erhoben und in der Analyse berücksichtigt wurde, verzerrt den indirekten Vergleich zugunsten von Tezepelumab. Die AkdÄ schließt sich deshalb der Einschätzung des IQWiG an, dass die vorgelegten Auswertungen der Studie WAYPOINT hinsichtlich der CRSwNP-Symptomatik ungeeignet für einen indirekten Vergleich sind. Aus Sicht der AkdÄ sollte geprüft werden, ob mittels geeigneter Ersetzungsverfahren eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Auswertungen der Studien WAYPOINT und SYNAPSE hergestellt werden kann.

Endpunkte

In beiden Studien erfassten die Patienten täglich eine Reihe vordefinierter Symptome in einem elektronischen Tagebuch. Dabei wurde die schwerste Ausprägung innerhalb der vergangenen 24 Stunden mittels NPSD (WAYPOINT) bzw. VAS (SYNAPSE) bewertet. Der pU legt entsprechend den Vorgaben des IQWiG Responderanalysen mit einem Responsekriterium von 15 % vor, entsprechend einer Verbesserung des NPSD um $\geq 0,45$ Punkte bei einem Wertebereich von 0 bis 3 (WAYPOINT) bzw. einer Verbesserung der VAS um $\geq 1,5$ Punkte bei einem Wertebereich von 0 bis 10 (SYNAPSE).

Laut IQWiG sind die vorgelegten Angaben zum Endpunkt nasale Kongestion nicht verwertbar (Angabe von mehr Respondern als Patienten mit ausgewertetem Fragebogen). Außerdem kritisiert das IQWiG, dass Ergebnisse zu Gesichtsdruk (WAYPOINT) mit Ergebnissen zu Gesichtsschmerz (SYNAPSE) verglichen werden. Aus Sicht der AkdÄ sind „Gesichtsdruk“ und „Gesichtsschmerz“ klinisch hinreichend ähnlich, um miteinander verglichen

werden zu können. Da die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesichtsschmerz/Gesichtsdruck“ konsistent zu den übrigen Morbiditätsendpunkten sind, erscheint eine Diskussion dieses Endpunktes jedoch verzichtbar.

Wie oben erläutert ist davon auszugehen, dass in der Studie WAYPOINT regelhaft postoperative Werte mittels WPS ersetzt wurden, da eine NP-Operation per Studienprotokoll zum Therapieabbruch führte. Eine postoperative WPS-Ersetzung ist klinisch nicht plausibel, da eine NP-Operation zumindest kurz- bis mittelfristig die Symptomatik deutlich verbessert. Diese klinische Einschätzung wird gestützt durch die Auswertungen der Studie SYNAPSE: Im Nutzenbewertungsverfahren von Mepolizumab hatte der pU zunächst eine Analyse mit postoperativer WPS-Ersetzung vorgelegt. In unten stehender [Tabelle 2](#) sind die SYNAPSE-Studienergebnisse ohne und mit WPS-Ersetzung postoperativer Werte aufgeführt. Bei einer postoperativen WPS-Ersetzung (in [Tabelle 2](#) unten kursiv gesetzt) waren die Responder-Raten über alle Endpunkte hinweg geringer, als wenn die tatsächlich beobachteten Daten in die Analyse einfließen. Dies betraf insbesondere den Placeboarm: Die WPS-Ersetzung postoperativer Werte führte im Placeboarm zu um 10–20 % niedrigeren Responder-Raten als bei Berücksichtigung der tatsächlich postoperativ erhobenen Werte. Konsekutiv ergab sich bei postoperativer WPS-Ersetzung eine deutlich höhere Wirksamkeit von Mepolizumab als bei Berücksichtigung der tatsächlich erhobenen Werte (z. B. SNOT-22-Gesamtscore: relative Wahrscheinlichkeit für Response unter Mepolizumab erhöht um 52 % [$1/0,66 = 1,52$; WPS-Ersetzung postoperativer Werte] vs. 25 % [$1/0,80 = 1,25$; ohne Ersetzung postoperativer Werte], vgl. [Tabelle 2](#)).

Ein valider Vergleich der Effektstärken von Mepolizumab und Tezepelumab hinsichtlich der CRSwNP-Symptomatik ist auf Basis der vorliegenden Analyse nicht möglich. Hierzu müssten – wie auch vom IQWiG gefordert – Auswertungen der Studie WAYPOINT mit alternativen Ersetzungsstrategien vorgelegt werden. Die Problematik fehlender postoperativer Werte betrifft allerdings nicht die Häufigkeit von NP-Operationen. NP-Operationen stellen einen für Patienten belastenden Eingriff dar, der insbesondere bei Rezidiv-Operationen mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden ist. Aus Sicht der AkdÄ ist die Vermeidung von NP-Operationen grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, auch wenn – wie vom IQWiG griffig formuliert und durch den pU aufgegriffen – eine Operation „nicht das Ende aller Therapien“ (Modul 4A, S. 81) darstellt.

Der indirekte Vergleich zeigt eine wesentlich stärkere Reduktion von NP-Operationen unter Tezepelumab als unter Mepolizumab (Hazard Ratio [HR] 0,04 vs. 0,42). Auffällig ist dabei die deutlich unterschiedliche Häufigkeit von NP-Operationen in den Placeboarmen (13,6 % vs. 23,0 %), obwohl die Patienten bei Baseline einen ähnlichen Schweregrad der CRSwNP aufwiesen. Am ehesten wurde in der Studie WAYPOINT aufgrund der COVID-19-Pandemie die Indikation zur NP-Operation restriktiver gestellt als in der Studie SYNAPSE. Es liegen keine Angaben zu Indikationskriterien für eine NP-Operation vor, so dass die Übertragbarkeit auf die aktuelle Versorgungspraxis unklar ist. Wie oben beschrieben bestehen außerdem Unsicherheiten, inwiefern in der COVID-19-Pandemie die Begleittherapie hinsichtlich INCS und SCS adäquat umgesetzt wurde. Die Studienergebnisse scheinen vereinbar mit einer tendenziell geringeren Intensität der Begleittherapie in der Studie WAYPOINT: Bei postoperativer WPS-Ersetzung (kursiv gesetzt in [Tabelle 2](#)) erreichten in der Studie WAYPOINT

Patienten im Placeboarm in den meisten Symptombereichen etwas niedrigere Response-Raten als Patienten im Placeboarm der Studie SYNAPSE. Zusammenfassend verbleiben aus Sicht der AkdÄ Unsicherheiten beim indirekten Vergleich der Operationsraten in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE.

Tabelle 2: Effektivität von Tezepelumab und Mepolizumab in den Studien WAYPOINT und SYNAPSE (jeweils zu Woche 52)

	WAYPOINT		SYNAPSE	
	Tezepelumab (n = 144)	Placebo (n = 147)	Mepolizumab (n = 206)	Placebo (n = 201)
Responder* reduziertes Riech- vermögen	63 % ^a 63 % ^b	22 % ^a 16 % ^b	49 % ^a 45 % ^b	35 % ^a 25 % ^b
Intervention vs. Placebo RR (95 % CI); p-Wert	0,34 (0,25–0,48); < 0,001 ^a 0,26 (0,17–0,38); < 0,001 ^b		0,73 (0,57–0,95); 0,007 ^a 0,56 [0,40–0,75]; < 0,001 ^b	
Responder* Schleim im Rachenraum	70 % ^a 70 % ^b	50 % ^a 42 % ^b	72 % ^a 65 % ^b	65 % ^a 46 % ^b
Intervention vs. Placebo RR (95 % CI); p-Wert	0,72 (0,60–0,88); < 0,001 ^a 0,61 (0,49–0,75); < 0,001 ^b		0,90 (0,78–1,03); 0,129 ^a 0,71 (0,58–0,86); < 0,001 ^b	
Responder* nasaler Ausfluss	83 % ^a 83 % ^b	48 % ^a 40 % ^b	75 % ^a 68 % ^b	66 % ^a 46 % ^b
Intervention vs. Placebo RR (95 % CI); p-Wert	0,59 (0,49–0,71); < 0,001 ^a 0,48 (0,39–0,60); < 0,001 ^b		0,87 (0,76–0,99); 0,037 ^a 0,68 (0,56–0,82); < 0,001 ^b	
Responder* Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PCS)	42 % ^a 42 % ^b	25 % ^a 20 % ^b	42 % ^a 40 % ^b	23 % ^a 16 % ^b
Intervention vs. Placebo RR (95 % CI); p-Wert	0,59 (0,42–0,83); 0,002 ^a 0,47 (0,32–0,69); < 0,001 ^b		0,55 (0,39–0,76); < 0,001 ^a 0,41 (0,27–0,59); < 0,001 ^b	
Responder* SNOT-22-Gesamtscore	81 % ^a 81 % ^b	50 % ^a 43 % ^b	77 % ^a 69 % ^b	62 % ^a 45 % ^b
Intervention vs. Placebo RR (95 % CI); p-Wert	0,62 (0,52–0,74); < 0,001 ^a 0,53 (0,43–0,65); < 0,001 ^b		0,80 (0,69–0,93); 0,001 ^a 0,66 (0,54–0,79), < 0,001 ^b	
NP-Operation** (Patienten mit Ereignis)	1 %	14 %	9 %	23 %
Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert	0,04 (0,01–0,33) p = 0,002		0,43 (0,25–0,76) p = 0,003	
Tezepelumab vs. Mepolizumab HR (95 % CI) p-Wert	0,10 (0,01–0,83) p = 0,033			

*Patienten mit Abnahme im jeweiligen Score um 15 % in Woche 52 im Vergleich zu Baseline

**Aufgrund fehlender Ereignisse von tatsächlichen NP-Operationen im Tezepelumab-Arm der Studie WAYPOINT wurde die einzige Entscheidung zur Operation als Ereignis herangezogen, um die Konvergenz des Modells sicherzustellen. Im Placeboarm wurden nur tatsächlich durchgeführte NP-Operationen berücksichtigt.

a keine WPS-Ersetzung von Werten nach NP-Operation

b ergänzend dargestellte WPS-Ersetzung von Werten nach NP-Operation

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NP: Nasenpolypen; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SNOT: SinoNasal Outcome Test; WPS: schlechtmöglicher Wert

In den Studien WAYPOINT und SYNAPSE unterschied sich die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (UE) und der schwerwiegenden UE zwischen den Studienarmen nicht. Der

indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Tezepelumab und Mepolizumab. Dabei ist zu beachten, dass in der Studie WAYPOINT auch bezüglich der Sicherheitsendpunkte ein hoher und zwischen den Studienarmen unterschiedlicher Anteil an unvollständig beobachteten Patienten bestand. In beiden Studien waren ältere Patienten unterrepräsentiert. Es liegen keine ausreichenden Langzeitdaten vor, um die Risiken einer Dauertherapie zu beurteilen. Mögliche wichtige Risiken einer langfristigen Therapie mit Biologika sind Veränderungen der Immunreaktion (Infektionen, maligne Erkrankungen), eine negative Beeinflussung kardiovaskulärer Faktoren und Reboundphänomene beim Absetzen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Tezepelumab nicht belegt ist. Wie oben erläutert, kann die CRSwNP-Symptomatik auf Basis der vorgelegten Analysen mit WPS-Ersetzung fehlender Daten nicht valide beurteilt werden. Es ist davon auszugehen, dass in der Studie WAYPOINT regelhaft postoperative Werte mittels WPS ersetzt wurden, da eine NP-Operation per Studienprotokoll zum Therapieabbruch führte. Der Vergleich gegen eine Auswertung der Studie SYNAPSE, bei der überwiegend die postoperative Symptomatik erhoben und in der Analyse berücksichtigt wurde, verzerrt den indirekten Vergleich zugunsten von Tezepelumab. Die AkdÄ unterstützt deshalb die Forderung des IQWiG nach Sensitivitätsanalysen mit alternativen Ersetzungsstrategien.

NP-Operationen wurden unter Tezepelumab wesentlich häufiger vermieden als unter Mepolizumab. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der Begleittherapie und der Indikationskriterien für die NP-Operationen (siehe oben). Aus Sicht der AkdÄ sollte deshalb die Beeinflussung von NP-Operationen nicht isoliert, sondern im Kontext der CRSwNP-Symptomatik betrachtet werden. Ein Vorteil von Tezepelumab hinsichtlich der Vermeidung von NP-Operationen ist klinisch nur plausibel, wenn konsistent auch ein deutlicher Vorteil bezüglich der CRSwNP-Symptomatik besteht. Eine erneute Beurteilung des Zusatznutzens erscheint nach Vorlage der durch das IQWiG geforderten Sensitivitätsanalysen sinnvoll.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Tezepelumab als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, auf Basis der vorgelegten Daten **nicht belegt** ist. Sensitivitätsanalysen mit alternativen Ersetzungsstrategien (z. B. Multiple Imputation oder Inverse Propability Weighting) sollten nachgereicht und in das Verfahren einbezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. S2k-Leitlinie Rhinosinusitis (Gültigkeit abgelaufen): https://register.awmf.org/as-sets/guidelines/017-049_und_053-012/S2k_Rhinosinusitis_2022-12-abgelaufen_01.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2026). Langversion, AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012, Stand: April; 2017.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. S2k-Leitlinie, Aktualisierung des Kapitels „Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika): https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-012_Rhinosinusitis%20S2k%29/oeffentlich/Aktualisierung%20des%20Kapitels%20Therapie%20der%20chronischen%20Rhinosinusitis%20mit%20Polypsis%20nasi%20CRScNP%29%20mit%20monoklonalen%20Antik%C3%B6rpern%20%28Biologika%29/Zusatzdokument%20zur%20Aktualisierung%20des%20Kapitels%20Therapie%20der%20chronischen%20Rhinosinusitis%20mit%20Polypsis%20nasi%20CRScNP%29%20mit%20monoklonalen%20Antik%C3%B6rpern%20%28Biologika%29.PDF (letzter Zugriff: 26. Februar 2026). Langversion (Kapitelaktualisierung), AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012, Stand: Juni; 2022.
3. Hellings PW, Alobid I, Anselmo-Lima WT, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, Caulley L et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. *Allergy* 2024; 79(5):1123–33. doi: 10.1111/all.15982.
4. Rank MA, Chu DK, Bognanni A, Oykhman P, Bernstein JA, Ellis AK et al. The Joint Task Force on Practice Parameters GRADE guidelines for the medical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(2):386–98. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.026.
5. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(4):1286–95. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.009.
6. Hildenbrand T, Milger-Kneidinger K, Baumann I, Weber R. The diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121(19):643–53. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0167.
7. Klimek L, Becker S, Buhl R, Chaker AM, Huppertz T, Hoffmann TK et al. Positionspapier: Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis während der COVID-19-Pandemie im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC) – Diese Empfehlungen basieren auf dem EAACI Positionspapier „Treatment of chronic Rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in the COVID-19 pandemics – An EAACI Position Paper“, *Allergy*, 2020 und wurden auf die Situation im deutschen Gesundheitswesen angepasst. *Laryngorhinootologie* 2020; 99(6):356–64. doi: 10.1055/a-1164-9696.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Addendum zum Projekt A21-150 (Dossierbewertung); A22-42; Version 1.0; Nr. 1347. Köln; 28.4.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5567/2022-05-19_Addendum-IQWiG_Mepolizumab_D-746.pdf.