



(20455/21053) NUCALA (CRSwNP), GlaxoSmithKline AG

Änderung der Limitierung von NUCALA (CRSwNP) per 1. März 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für NUCALA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 30. September 2021 die folgende Indikation zugelassen:

„Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

NUCALA ist angezeigt als Zusatztherapeutikum zu intranasalen Kortikosteroiden bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit intermittierenden systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

NUCALA (Mepolizumab) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG₁, kappa), der sich hochaffin und spezifisch gegen das humane Interleukin-5 (IL-5) richtet. Durch Blockade des IL-5-Signalweges werden die Bildung und das Überleben von Eosinophilen reduziert.

Standard of Care

Der typische Patient mit CRS mit nasaler Polyposis (NP) berichtet über eine verstopfte Nase, ein unbestimmtes Völlegefühl im Gesicht oder in den Nasennebenhöhlen, postnasale Drainage und Anosmie/Hyposmie und weist i.d.R. keine Merkmale einer akuten oder chronischen Infektion auf. Zur initialen Behandlung der CRSwNP kommen intranasale Kortikosteroide (INCS) sowie intranasale Saline, bzw. Kochsalzlösungen zum Einsatz. Bei hohem Leidensdruck oder signifikanter Blockade werden orale Kortikosteroide (OCS) eingesetzt. Bei der refraktären CRSwNP, bzw. bei Versagen von INCS und OCS werden entweder chirurgische Massnahmen oder der Einsatz von Biologika empfohlen. Folgende Biologika werden u.a. erwähnt: Dupilumab, Mepolizumab und Omalizumab. Sobald eine adäquate Symptomkontrolle erreicht wird, wird eine Erhaltungstherapie mit INCS oder Leukotrienantagonisten empfohlen.

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin hat eine Follow-up-Studie zu einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase III-Studie, eine retrospektive Beobachtungsstudie und eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie eingereicht.

Die pivotale Studie, auf der die Follow-up-Studie basiert, wird nicht separat aufgeführt. Die wichtigsten Punkte sind jedoch in der Zusammenfassung der Follow-up-Studie aufgeführt.

Studie 1 - Real-World Effectiveness of Mepolizumab in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP): OCS Use and Sinus Surgeries Before and After Mepolizumab Initiation Among Patients With CRSwNP with 12, 18 and 21 Months of Follow-Up. GSK Data on File; 1-62, DNG 2024N554967_00. (GSK, 2024)

Design

Retrospektive Beobachtungsstudie mit Daten aus der US Komodo Health Datenbank im Zeitraum vom 01.01.2016 – 31.12.2023. Das Index Datum ist als die erste Verabreichung von Mepolizumab nach dem 29.07.2021 definiert.

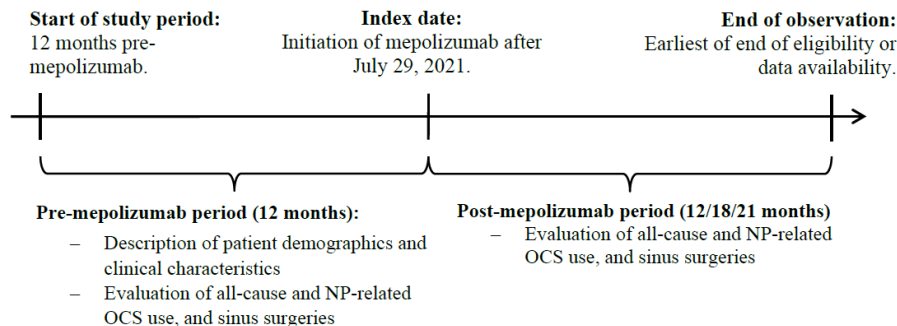


Abbildung 1: Schema des Studiendesigns

Wichtigste Einschlusskriterien

- ≥1 ärztlicher oder apothekenrechtliche Rückforderung von Mepolizumab (100mg) am nach dem 29.07.2021.
- ≥12 Monate kontinuierliche Einhaltung der Teilnahmekriterien vor dem Index Datum (pre-mepolizumab period).
- 12, 18 oder 21 Monate kontinuierliche Einhaltung der Teilnahmekriterien nach dem Index Datum (post-mepolizumab period).
- ≥1 chronischen Rhinosinusitis Diagnose während der Baseline Periode oder am Index Datum
- ≥1 Nasalen Polypen Diagnose während der Baseline Periode oder am Index Datum
- ≥2 ärztlicher oder apothekenrechtlicher Rückforderung von Mepolizumab in den ersten 6 Monaten nach dem Index Datum (einschliesslich des Index Datum)
- Alter von ≥18 Jahre am Index Datum

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- ≥1 ärztlicher oder apothekenrechtlicher Rückforderung von Mepolizumab vor dem Index Datum
- ≥1 ärztlicher oder apothekenrechtlicher Rückforderung von Reslizumab, Benralizumab, oder Tezepelumab während der Studienperiode
- ≥1 schwere Asthma Diagnose während der Baseline Periode oder am Index Datum

Intervention

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, d.h. es wurden keine studienspezifischen Interventionen nach einem vorgegebenen Protokoll durchgeführt.

Primärer Endpunkt

Verwendung von oralen Kortikosteroiden (OCS) und die Verwendung von Sinus-Chirurgie bei Patienten mit CRSwNP vor und nach der Einführung von Mepolizumab in verschiedenen Nachbeobachtungszeiträumen (12 Monate, 18 Monate und 21 Monate) zu bewerten, um einen Einblick in die langfristige reale Wirksamkeit von Mepolizumab bei CRSwNP zu erhalten.

Insgesamt wurden 307, 157 und 94 Patienten (12 Monate, 18 Monate bzw. 21 Monate Nachbeobachtungszeit) mit CRSwNP mit Mepolizumab behandelt. Die demografischen Daten und die Ausgangskomorbiditäten waren in allen drei Kohorten gleich.

Der Gesamtverbrauch an OCS und der Verbrauch von OCS im Zusammenhang mit Nasenpolypen (NP) nahm von der Zeit vor Mepolizumab bis zurzeit nach Mepolizumab deutlich ab. Insbesondere die durchschnittliche OCS-Tagesdosis, die mittlere OCS-Gesamtdosis pro Patient und Jahr (PPPY), die

mittlere Anzahl der OCS-Verabreichungen und die Patienten mit mindestens einer OCS-Verabreichung nahmen in allen drei Kohorten signifikant ab.

Auch die Rate der Sinusoperationen und die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Sinusoperationen nahm nach der Behandlung mit Mepolizumab im Vergleich zur Zeit vor der Behandlung mit Mepolizumab signifikant ab, und dieser Befund wurde durchgängig in allen drei Kohorten beobachtet.

Tabelle 1: Total OCS- Dosis und OCS-Abgabe vor und 12, 18 und 21 Monate nach Mepolizumab Behandlung

12-month follow-up (N=307)	Pre-mepolizumab period	Post-mepolizumab period	Percent reduction	P-value
ALL-cause OCS use				
Total OCS dose (mg) PPPY, mean $\pm$ SD [median]	713.7 $\pm$ 806.1 [495.0]	394.1 $\pm$ 592.8 [200.0]	45%	<0.001*
Patients with ≥ 1 OCS dispensing, n (%)	248 (80.8)	191 (62.2)	23%	<0.001*
NF-related OCS use				
Total OCS dose (mg) PPPY, mean $\pm$ SD [median]	322.2 $\pm$ 419.8 [200.0]	147.7 $\pm$ 274.2 [0.0]	54%	<0.001*
Patients with ≥ 1 OCS dispensing, n (%)	189 (61.6)	103 (33.6)	46%	<0.001*

18-month follow-up (N=157)	Pre-mepolizumab period	Post-mepolizumab period	Percent reduction	P-value
ALL-cause OCS use				
Total OCS dose (mg) PPPY, mean $\pm$ SD [median]	741.1 $\pm$ 793.7 [510.0]	343.8 $\pm$ 478.5 [211.0]	54%	<0.001*
Patients with ≥ 1 OCS dispensing, n (%)	130 (82.8)	77 (49.0)	41%	<0.001*
NF-related OCS use				
Total OCS dose (mg) PPPY, mean $\pm$ SD [median]	328.5 $\pm$ 417.2 [200.0]	105.2 $\pm$ 212.6 [0.0]	68%	<0.001*
Patients with ≥ 1 OCS dispensing, n (%)	99 (63.1)	26 (16.6)	74%	<0.001*

21-month follow-up (N=94)	Pre-mepolizumab period	Post-mepolizumab period	Percent reduction	P-value
ALL-cause OCS use				
Total OCS dose (mg) PPPY, mean $\pm$ SD [median]	768.3 $\pm$ 798.6 [590.0]	376.3 $\pm$ 533.4 [229.9]	51%	<0.001*
Patients with ≥ 1 OCS dispensing, n (%)	78 (83.0)	53 (56.4)	32%	<0.001*
NF-related OCS use				
Total OCS dose (mg) PPPY, mean $\pm$ SD [median]	320.1 $\pm$ 401.6 [190.0]	102.9 $\pm$ 223.3 [0.0]	68%	<0.001*
Patients with ≥ 1 OCS dispensing, n (%)	58 (61.7)	19 (20.2)	67%	<0.001*

Sicherheitsrelevante Aspekte

n/a

Studie 2 – Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) – SYNAPSE-Studie Follow-up Desrosiers M, Diamant Z, Castelnovo P, et al. (2024). Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. Int Forum Allergy Rhinol. 2024;14:18–31. Desrosiers et al. (2024)

Design

Behandlungsfreie Nachbeobachtungsstudie der Zulassungsstudie SYNAPSE Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerem CRSwNP. Zum besseren Verständnis der Nachbeobachtungspopulation wird die SYNAPSE-Studie im Folgenden noch einmal kurz zusammengefasst.

In dieser Studie wurden 414 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 52 Wochen lang alle vier Wochen Mepolizumab 100 mg SC oder Placebo, zusätzlich zu einer Standard of care (SoC)-Behandlung (tägliches Mometasonfuroat-Nasenspray und [bei Bedarf] Kochsalz-Nasenspülung sowie Kurzbehandlungen mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika).

Insgesamt wurden 134 Patienten (Mepolizumab $n = 69$, Placebo $n = 65$) in die Nachbeobachtungspopulation aufgenommen.

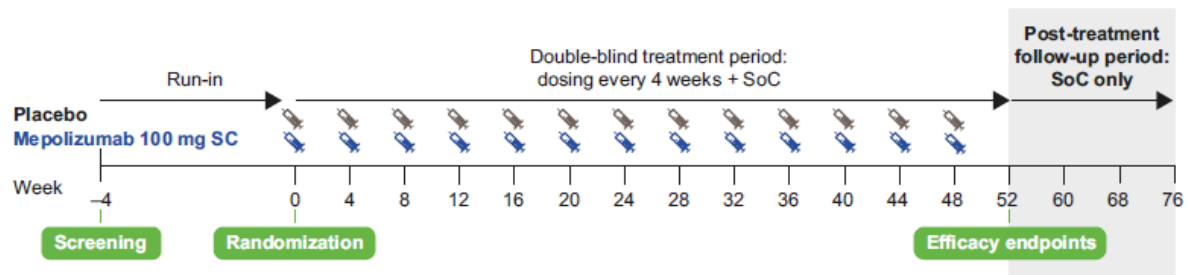


Abbildung 2: Studiendesign

Wichtigste Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre alt
- Schwere bilaterale CRSwNP-Symptome (endoskopischer NP-Gesamtscore ≥ 5 [≥ 2 in jeder Nasenhöhle], visuelle Analogskala [VAS]-Score > 5 und VAS-Gesamtsymptom-Score > 7)
- Mindestens eine Nasenpolypen-Operation in den letzten 10 Jahren
- Stabile Mometasonfuroat-Erhaltungstherapie von ≥ 8 Wochen vor der Untersuchung
- Alle Patienten wiesen mindestens ≥ 12 Wochen vor dem Screening zwei verschiedene Symptome der CRS auf, darunter:
 - nasale Obstruktion, und/oder
 - nasaler Ausfluss (anteriorer/posteriorer Ausfluss) und mindestens eines der folgenden Merkmale:
 - Schmerzen/Druckgefühl im Gesichtsbereich
 - Verminderten oder vollständigen Verlust des Geruchsinns

Wichtige Ausschlusskriterien

- Patienten mit antrochoanale Polypen, eine Nasenseptumdeviation, die ein Nasenloch verschliesst, eine Rhinitis medicamentosa, sich innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 einer intra-nasalen und/oder Sinus-Chirurgie unterzogen hatten (z. B. Polypektomie, Ballondilatation oder Einsetzen eines nasalen Stents) oder bei denen eine Nasenpolypen-Operation nach Meinung des Prüfarztes kontraindiziert war.
- Patienten mit Mukoviszidose, eosinophiler Granulomatose mit, Young-, Kartagener- oder dyskinetischen Ziliarsyndromen, an einer Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion oder bekannten, vorbestehenden Parasitenbefall innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 litten.
- Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening eine Asthma Exazerbation hatten, die eine Einweisung ins Krankenhaus erforderte, die innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening systemische Kortikosteroide (SCS) (einschliesslich OCS) verwendet hatten oder die Verwendung solcher Medikamente während der Doppelblindphase planten oder die innerhalb von einem Monat vor dem Screening eine INCS-Dosisänderung hatten, wurden ausgeschlossen.

Intervention

24-wöchige behandlungsfreie Nachbeobachtungszeit, Patienten erhalten weiterhin Standard of Care (SoC).

Primärer Endpunkt

Um die Dauerhaftigkeit der klinischen Wirksamkeit nach Behandlungsende zu untersuchen, wurden in der Nachbeobachtungspopulation die Veränderungen des endoskopischen Nasenpolypen-Scores (NPS) und der Visuellen Analogskala Nasale Obstruktion (VAS) von Woche 52 bis Woche 76 bzw. von Woche 49 bis 52 bis Woche 73 bis 76 im Vergleich zum Ausgangswert untersucht.

Endoskopischer Nasenpolypen-Score (NPS)

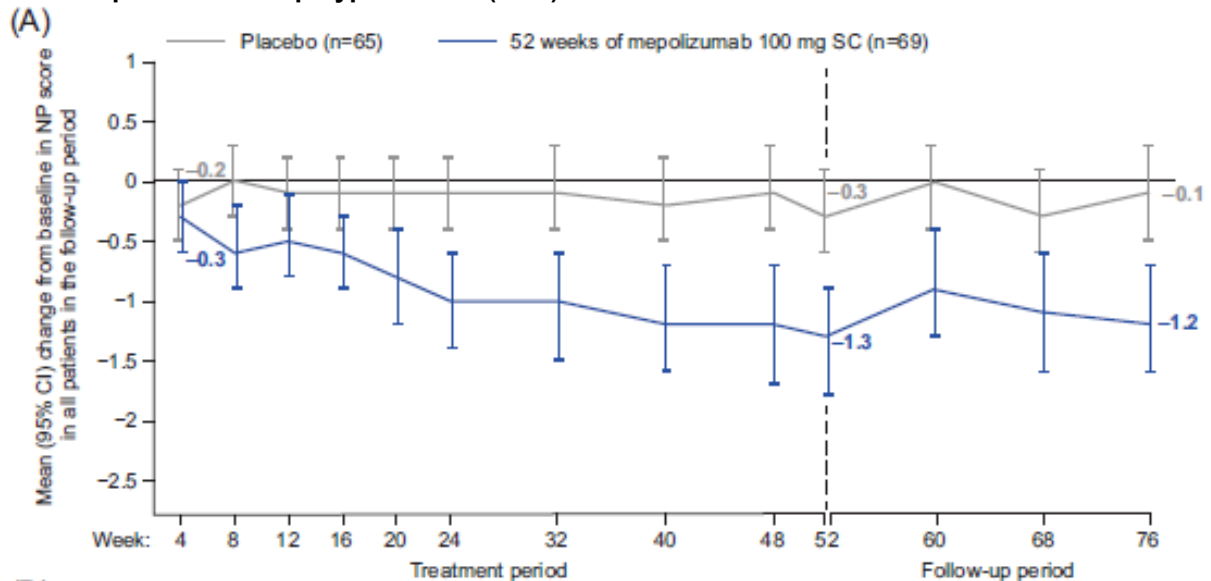


Abbildung 3: Veränderung des NP-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Laufe der Zeit in der gesamten Nachbeobachtungspopulation

Eine stärkere Verringerung des NP-Scores deutet auf eine größere Verbesserung der Krankheitsschwere hin.

In Woche 52 der SYNAPSE-Studie war die Verbesserung des endoskopischen NP-Gesamtscores unter Mepolizumab größer als unter Placebo in der Nachbeobachtungspopulation. Dieser Behandlungsunterschied blieb während des gesamten behandlungsfreien Nachbeobachtungszeitraums stabil erhalten.

Der Anteil der Nachbeobachtungspatienten, die eine Verbesserung des endoskopischen NP-Gesamtscores um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert erreichten, war in der Mepolizumab-Gruppe in Woche 52 und 76 größer als in der Placebo-Gruppe. Woche 76: 41 von 69 [59 %] gegenüber 18 von 65 [28 %] Patienten in der Mepolizumab- gegenüber der Placebogruppe; Odds Ratio 3,89 [95 % CI 1,85 bis 8,16]).

Visuelle Analogskala (VAS) Nasale Obstruktion

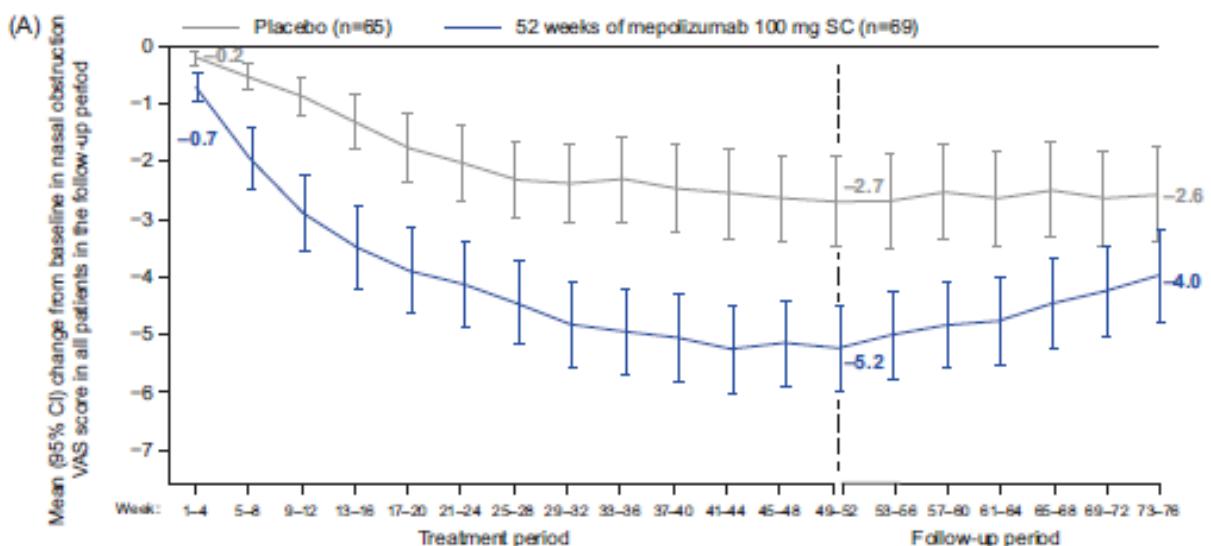


Abbildung 4: Mittlere (95% CI) Veränderung des VAS-Scores für die nasale Obstruktion bei allen Patienten im Nachbeobachtungszeitraum gegenüber dem Ausgangswert

Am Ende der Behandlung war die nasale Obstruktion bei den mit Mepolizumab behandelten Patienten immer noch geringer als zu Beginn der Behandlung und die Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert waren numerisch grösser als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Insgesamt zeigte sich bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit eine Abnahme des positiven Ergebnisses.

Sekundäre Endpunkte

Visuelle Analogskala (VAS) Allgemeine Symptome

Nach Beendigung der Behandlung wurden bei den mit Mepolizumab behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhalten hatten, numerisch grössere Verbesserungen des VAS-Scores für die Gesamtsymptome gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

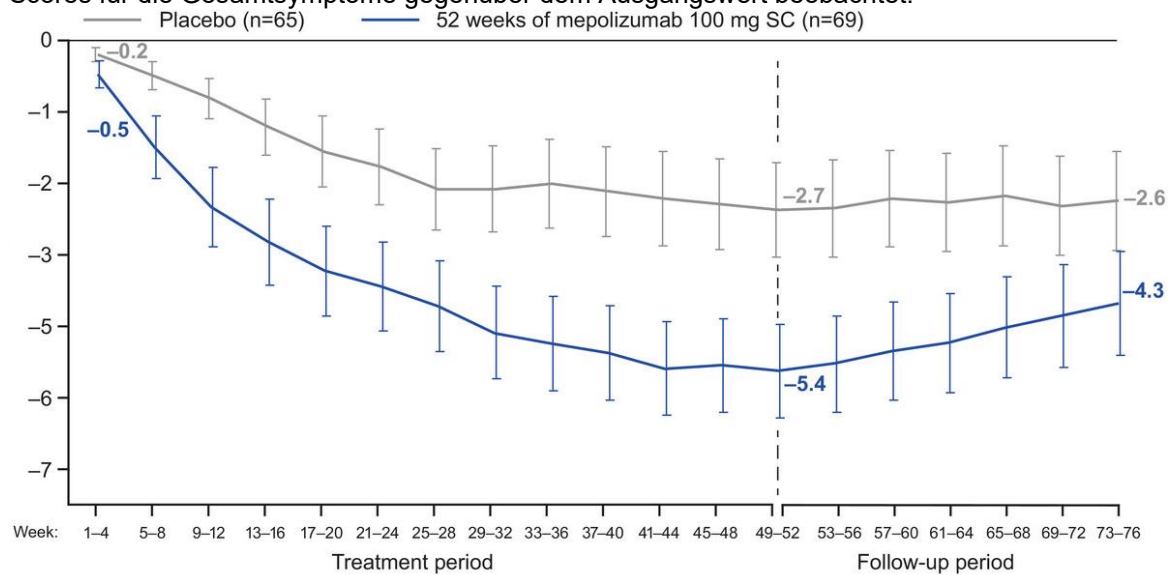


Abbildung 5: Mittlere (95% CI) Änderung vom Ausgangswert im Gesamtsymptom-VAS-Score bei allen Patienten im Follow-up-Zeitraum

SNOT-22-Gesamtscore

Von Patienten ausgefülltes Instrument zur Bewertung von Symptomen und Lebensqualität bei chronischer Rhinosinusitis.

Nach Beendigung der Behandlung wiesen die mit Mepolizumab behandelten Patienten weiterhin eine bessere krankheitsspezifische Lebensqualität auf als die mit Placebo behandelten Patienten, was sich in größeren Verbesserungen des SNOT-22-Scores gegenüber dem Ausgangswert zeigte.

Der Anteil der Follow-up-Patienten, die einen MCID im SNOT-22 Gesamtscore erreichten, war in der Mepolizumab-Gruppe grösser als in der Placebo-Gruppe Woche 76 (52 von 68 [76 %] vs. 35 von 65 [54 %] Patienten in den Mepolizumab- vs. Placebogruppen; Odds Ratio 2,27 [95%CI 1,27 bis 5,80]), wobei am Ende des Nachbeobachtungszeitraums ein weniger ausgeprägtes positives Ergebnis beobachtet wurde.

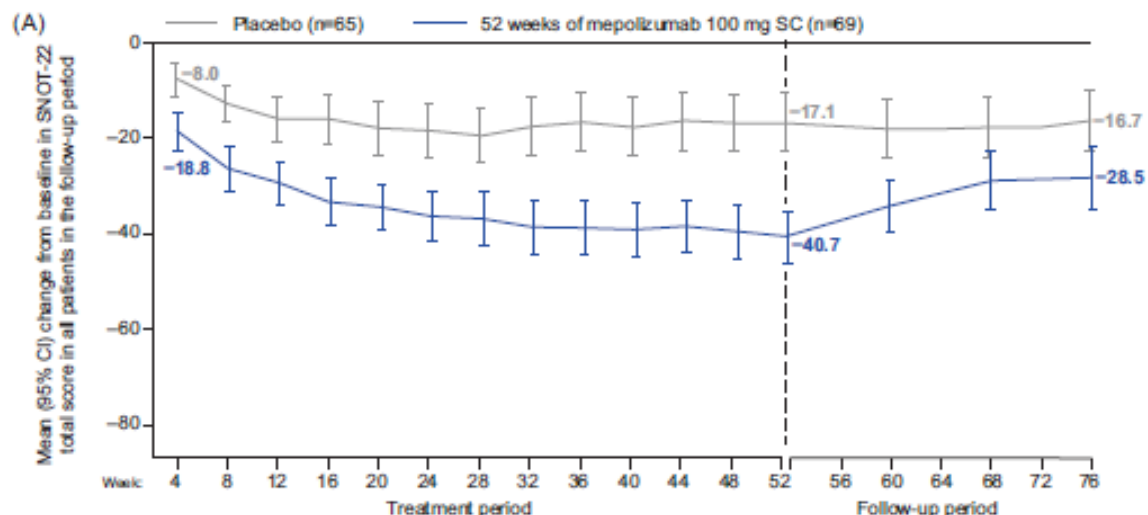


Abbildung 6: Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert in der gesamten Nachbeobachtungspopulation

Wahrscheinlichkeit einer Operation oder eines SCS-Einsatzes

In Woche 76 hatten die mit Mepolizumab behandelten Patienten in der Nachbeobachtungspopulation eine geringere Wahrscheinlichkeit, sich einer Nasennebenhöhlenoperation zu unterziehen als die mit Placebo behandelten Patienten (9% vs. 31%). Bei den mit Mepolizumab behandelten Patienten in der Nachbeobachtungspopulation war die Wahrscheinlichkeit, dass ein SCS erforderlich war, in Woche 52 (23 % gegenüber 50 %) und in Woche 76 (30 % gegenüber 50 %) ebenfalls numerisch geringer als

bei den mit Placebo behandelten Patienten, obwohl sich in Woche 76 die Konfidenzintervall (CI) der Wahrscheinlichkeiten für Mepolizumab und Placebo überlappten.

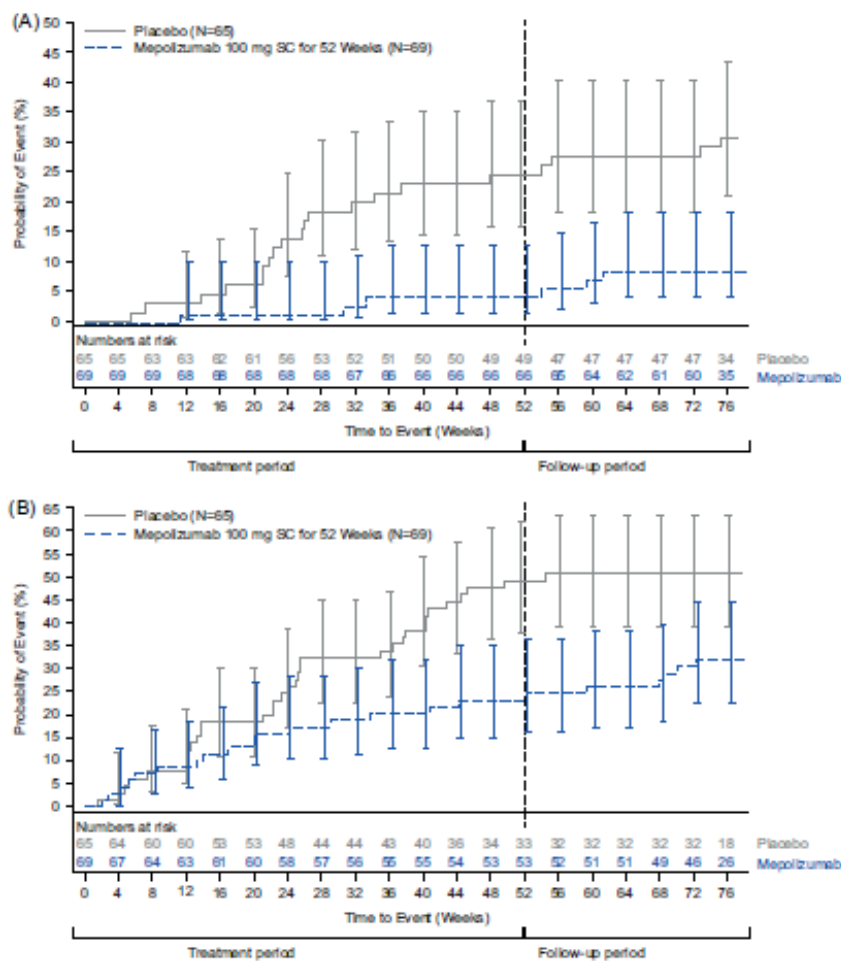
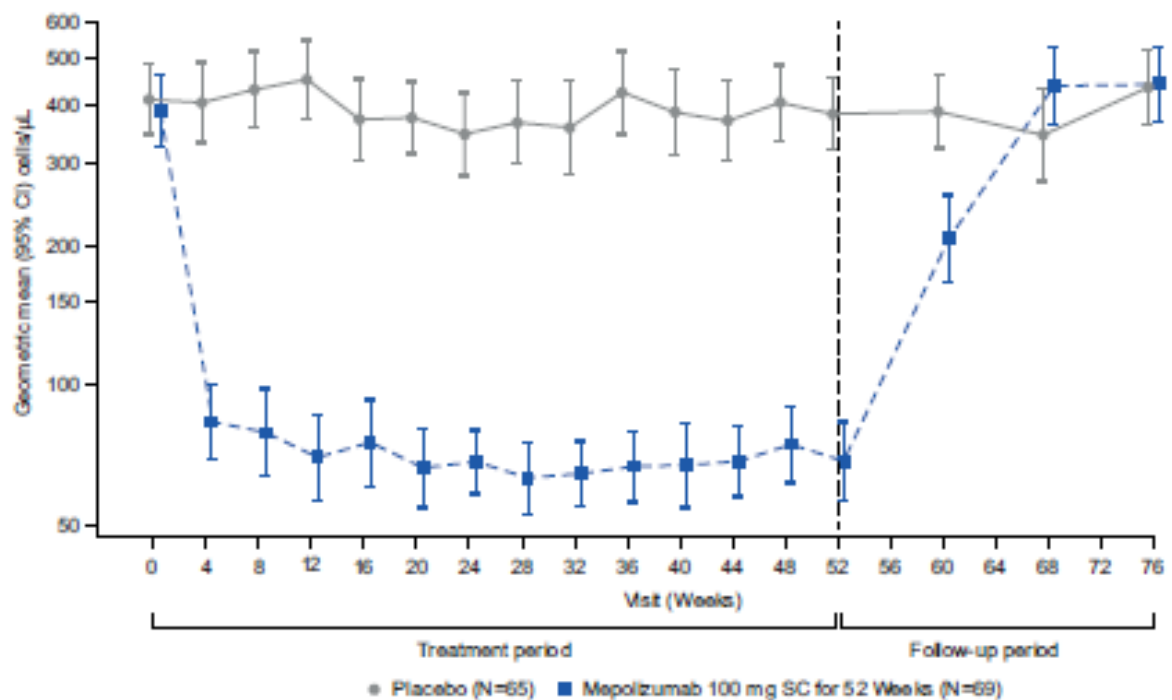


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Schätzung der Zeit bis zur ersten Sinus-Operation (A) und der Zeit bis zur ersten SCS-Behandlung (B) für die Follow-up-Patienten.

Eosinophilenzahl

Mepolizumab reduzierte im Vergleich zu Placebo die Bluteosinophilenzahl in der Nachbevölkerung bis zur 52. Woche. Nach 16 Wochen der Behandlungspause (Woche 68) waren die Bluteosinophilenzahlungen in der Mepolizumab-Gruppe auf die Vorbehandlungswerte zurückgekehrt.



Sicherheitsrelevante Aspekte

Der Anteil der Patienten, bei denen nach der 52. Woche Nebenwirkungen auftraten, war in der Mepolizumab-Gruppe (46 % [32 von 69]) und der Placebo-Gruppe (40 % [26 von 65]) ähnlich. Lediglich Kopfschmerzen (7 % bzw. 8 %) und Nasopharyngitis (9 % bzw. 6 %) wurden bei mehr als 5 % der Patienten in der Mepolizumab- bzw. Placebogruppe gemeldet.

Studie 3 – Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) - Bagnasco et al. (2023)
Bagnasco, D.; Nicola, S.; Testino, E.; Brussino, L.; Pini, L.; Caminati, M.; Piccardo, F.; Canevari, R.F.; Melissari, L.; Ioppi, A.; et al. Long-Term Efficacy of Mepolizumab at 3 Years in Patients with Severe Asthma: Comparison with Clinical Trials and Super Responders. Biomedicines 2023, 11, 2424. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092424>

Design

Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie bei den mehreren Zentren für schweres Asthma des SANI-Registers (Severe Asthma Network Italy) beteiligt waren

Wichtige Einschlusskriterien

- keine Altersbeschränkung für die Patienten
- T2-Entzündung, bestätigt durch die Eosinophilenzahl im Blut
- Alle Patienten kamen für eine Behandlung mit MEP gemäß den Verschreibungskriterien der italienischen Zulassungsbehörde in Frage
 - unkontrolliertes schweres Asthma
 - Eosinophile > 150 Zellen/mcL zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung und >300 in den vorangegangenen 12 Monaten
 - mindestens 2 Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten
 - systemische Steroidtherapie von mehr als 6 Monaten

Intervention

Mepolizumab 100 mg/4 Wochen (MEP), für einen Zeitraum von 3 Jahren.

Primärer Endpunkt

Zu Beginn der Studie wurden 157 Patienten, 51 % männlich, mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren (Spanne 21-84 Jahre) eingeschlossen, von ihnen hatten 99 Patienten (63 %) auch ein CRSwNP.

Exazerbationen (A)

Mepolizumab verringerte die Exazerbationen bereits im ersten Jahr mit einem Rückgang von $3,9 \pm 2,8$ /Jahr auf $0,6 \pm 1,2$ /Jahr. Der Rückgang setzte sich in den folgenden Jahren fort, mit einem Mittelwert von $0,4 \pm 0,9$ /Jahr und $0,2 \pm 0,5$ /Jahr im zweiten und dritten Jahr der Beobachtung.

Reduktion OCS (B)

Die Anzahl der OCS-abhängigen Patienten ging zwischen dem Beginn der Studie und dem ersten Jahr von 54 % auf 21 % zurück, wobei der Anteil der OCS-abhängigen Patienten schrittweise bis auf 11 % bzw. 6 % im zweiten und dritten Jahr sank.

Die mittlere OCS-Tagesdosis von bei OCS-abhängigen Patienten sank von 15 ± 11 mg Prednison bei Studienbeginn auf $9,8 \pm 10$ mg im ersten Jahr auf $7,6 \pm 9,0$ mg/Tag im zweiten und 6,3 mg/Tag im dritten Jahr.

SNOT-22 Gesamtscore (C)

Unter Behandlung mit Mepolizumab konnte eine progressive, signifikante Verbesserung des SNOT-22 Scores gezeigt werden.

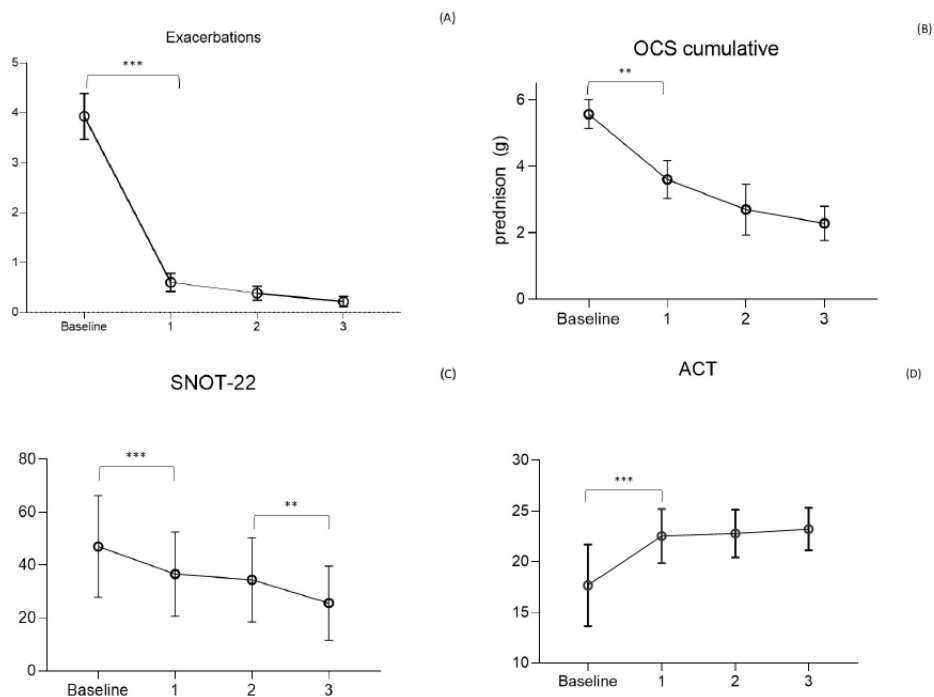


Abbildung 9: Hauptergebnisse der Studie. (A) Asthma-Exazerbationen pro Jahr; (B) Kumulative Dosierung oraler Kortikosteroide (OCS) pro Jahr bei steroidabhängigen Patienten; (C) Sinonasal Outcome Test (SNOT)-22; (D) Asthma Control Test (ACT);

Sicherheitsrelevante Aspekte

n/a

Sicherheit / Verträglichkeit

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus der Zulassungsstudie (SYNAPSE) – 52 Wochenda-

ten:
Die Häufigkeit von AEs war in allen Kategorien zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums wurden keine tödlichen SAEs gemeldet. 1 Teilnehmer in der Placebogruppe starb während der Nachbeobachtung nach Woche 52 an einer SAE in Form eines Myokardinfarkts.

In der Follow-Up Studie über weitere 24 Wochen sowie in den beiden eingereichten Beobachtungsstudien von denen eine (Studie 3) bis zu 3 Jahre ging, wurden keine neuen Sicherheitssignale registriert.

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit Fachinformation¹

Sehr häufig: Kopfschmerzen (20 %).

Häufig: Schmerzen im Oberbauch, Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle, Pharyngitis, Infektionen der unteren Atemwege, Harnwegsinfektionen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Rückenschmerzen, Verstopfte Nase, Ekzem.

Medizinische Leitlinien

Stellungnahme (position paper) der Société Suisse de Rhinologie (SSR) und der Arbeitsgruppe Rhinologie der SGORL (Stand Januar 2021)²

„[...] Derzeitige Empfehlungen zur Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Typ 2 Inflammation mit monoklonalen Antikörpern:

- Die ORL-Fachärztin/der ORL-Facharzt sollte die notwendige Erfahrung in der regelmässigen medikamentösen und operativen Betreuung von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis gesammelt haben.
- Bereits bestehende internationale Empfehlungen, wie z.B. in den EPOS 2020, sollen bei der Anwendung zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis berücksichtigt werden. So soll die

¹ Fachinformation NUCALA (Stand Juli 2023)

² [IMORHP_Empfehlungen_AG_Rhinologie_Monoklonale_Antikoerpertherapie_chronische_Rhinosinusitis.pdf \(orl-hno.ch\)](#)

Antikörper-Therapie zurzeit in der Regel für ausgewählte Patienten mit ausgeschöpfter Standardtherapie (topische und systemische Steroide und /oder Operation) vorbehalten bleiben.

- Weil es sich in vielen Fällen um eine Systemerkrankung der oberen und unteren Atemwege handelt, wird bei der Indikationsstellung und Therapie die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Pneumologen und Allergologen/Immunologen empfohlen. [...]"

UpToDate³

„[...] **Patients who require additional therapy** – When symptoms are not adequately controlled with INCS, we suggest functional endoscopic sinus surgery (FESS) rather than biologic therapy as the next step in treatment (Grade 2B). FESS is somewhat more effective for relief of symptoms, is less costly, and provides immediate improvement. The anatomic alterations resulting from FESS are illustrated in the figure (figure 2). FESS must be followed by maintenance INCS, or polyps will often grow back. (See 'Choosing between surgery and biologic therapy' above.)

Role of biologics – Biologic agents are a reasonable alternative to FESS for patients with severe or uncontrolled asthma who also need biologic therapy for their asthma, those with other conditions that could be simultaneously treated with a specific biologic, and those who refuse or cannot safely undergo surgery. [...]"

„[...] **Mepolizumab**: „Mepolizumab (an anti-IL-5 monoclonal antibody preparation) reduces tissue eosinophilia by blocking the actions of IL-5 on eosinophil differentiation and survival. It was approved by the US FDA in July 2021 for add-on therapy for adults (>18 years) with CRS with NP inadequately responsive to intranasal corticosteroids, at a dose of 100 mg subcutaneously every four weeks [122]. Mepolizumab at this dose was studied in a randomized, multicenter, 52-week trial of 407 patients with recurrent and symptomatic CRS with NP despite ≥8 weeks of intranasal corticosteroid and at least one surgery to remove polyps in the previous 10 years [123]. By the end of the trial, both co-primary endpoints improved: endoscopic polyp score (adjusted difference in medians -0.73, 95% CI -1.11 to -0.34) and nasal obstruction score (-3.14, 95% CI -4.09 to -2.18). Mepolizumab is also approved for severe asthma. (See "Treatment of severe asthma in adolescents and adults", section on 'Mepolizumab'.) [...]"

Rhinosinusitis, S2k-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012, Stand 04/2017

Glukokortikoide: „Die Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden gilt als die Erstlinientherapie der CRS. [...] So konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit CRS unter Anwendung

von Mometason-Fuorat insbesondere eine Besserung der nasalen Sekretion und der Nasenatmungsbehinderung im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. [...] Die Datenlage ist für topische Glukokortikoide bei CRSNP6 relativ klar: Sie führen zu einer Besserung der subjektiven Symptomatik, eine Verringerung der Größe der nasalen Polypen sowie eine Senkung der Rezidivhäufigkeit von Polypen nach Nasennebenhöhlenoperationen. [...] Eine zusätzliche systemische (orale) Glukokortikoid-Gabe bessert die Größe nasaler Polypen stärker als die topische Gabe allein. [...]"

Antihistaminika: „[...] Zur Behandlung der CRS erscheint die Verschreibung von Antihistaminika möglich, vor allem bei Vorliegen einer allergischen Ko-Morbidität. [...]"

Leukotrienantagonisten: „[...] Ebenfalls postoperativ ergab bei CRSNP6 der Vergleich von Montelukast mit einem topischen Glukokortikoid (Mometason) in einer randomisierten Studie eine größere Rezidivrate der Polypen (48% vs. 20%) bei Behandlung mit dem Leukotrienantagonisten. [...] Eine Besserung der Lebensqualität zeigte sich nach 8, nicht mehr aber nach 12 Wochen durch den Zusatz von Montelukast. [...]"

Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab): „[...] Die klinische Wirksamkeit von Omalizumab wurde mit signifikant verringerter Polypengröße nach 8 Wochen Therapiedauer belegt, gleichzeitig bessert sich der CT-Befund und das subjektive Befinden. Wegen der weiteren Größenabnahme nach 16 Wochen

³ [Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: Management and prognosis - UpToDate](#)

Therapie sollte diese langfristig, nach derzeitigem Kenntnisstand ggf. unbefristet erfolgen. Damit ist die Wirksamkeit dieser Therapieform prinzipiell belegt. [...]

Anti-IL-5-Antikörper (Mepolizumab, Reslizumab): *„Nach intravenöser Applikation bewirkte die systemische Anwendung eines Anti-IL5-Antikörper eine deutliche Reduktion der Polypengröße. Das Ansprechen konnte basierend auf dem IL-5 Spiegel im Nasensekret vorhergesagt werden. Die Therapie zeigte ein Ansprechen bei in etwa 50% der nicht selektionierten Patienten mit Polyposis; ein hoher IL-5 Spiegel im Nasensekret schien die therapeutische Antwort vorherzusagen und fiel unter der Verumtherapie auch deutlich ab. Weiterhin steht Mepolizumab als IL-5 Antikörper zur Therapie zur Verfügung. [...] Es zeigten 12 von 20 Mepolizumab erhaltende Patienten eine signifikante Verkleinerung der Polypen und eine Besserung des CT-Befundes. Damit ist die Wirksamkeit dieser Therapieform prinzipiell belegt. [...]*“

POS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023

„[...] Who is the right candidate for biologics?

The expert panel discussed the EPOS2020 criteria for biologics (1). EPOS2020 advises considering biologics in patients that are uncontrolled despite appropriate medical treatment and appropriate sinus surgery and fulfil 3 of 5 criteria (presence of type 2 inflammation, regular need for systemic corticosteroids, significant impact on QOL, loss of smell and comorbid asthma [...]“

*„[...] **End of treatment with biologics***

The maximum treatment duration with biologics in trials for CRSwNP has been 12 months. In these trials, there was recurrent disease after stopping the biologic at 6 months [...] However, reducing dose of dupilumab to once every four weeks did not show relevant difference compared to 300 mg once every two weeks [...]. There is an urgent need to define an end of treatment schedule for biologics, when CRSwNP patients' symptoms are under control. [...]

Currently, we cannot give clear guidelines on this subject yet as we lack evidence-based data in CRSwNP patients. [...]“

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Angaben Zulassungsinhaberin:

NUCALA wird als Zusatztherapie zu SoC eingesetzt. Es liegen aktuell keine direkten Vergleichsstudien zu NUCALA mit vergleichbaren Arzneimitteln zur Behandlung (Add-On Therapie) von CRSwNP vor, die einen direkten Vergleich ermöglichen würden.

Als Zusatztherapie für die CRSwNP sind derzeit DUPIXENT und Xolair in der Schweiz zugelassen:

- *Omaliuzumab (Xolair) ist bei Erwachsenen zur Behandlung von Nasenpolypen indiziert, die auf intranasale Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen (Novartis Pharma Schweiz AG, 2021). Xolair ist für die Indikation Nasenpolypen nicht auf der Spezialitätenliste aufgeführt.*
- *Dupilumab (DUPIXENT) ist zugelassen als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann (Sanofi-Aventis (Suisse) SA, 2021).*

Mepolizumab (NUCALA) setzt im Gegensatz zu den bereits zur Verfügung stehenden Biologika Omaliuzumab (Anti-IgE-Antikörper) und Dupilumab (Anti-IL-4/IL13-Antikörper) an dem entscheidenden Botenstoff der bei der CRSwNP zugrunde liegenden Inflammation IL-5 an.

Beurteilung BAG

NUCALA wird als Zusatztherapie zu SoC eingesetzt. Es liegen aktuell keine direkten Vergleichsstudien zu NUCALA mit vergleichbaren Arzneimitteln zur Behandlung (Add-On Therapie) von CRSwNP vor, die einen direkten Vergleich ermöglichen würden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der SYNPASE-Studie führte die Behandlung mit NUCALA im Vergleich zu Placebo zu einer Verringerung des Risikos wiederholter Operationen um 57 %, zu einem geringeren Bedarf an systemischen

Steroiden und zu einer Verbesserung der Nasenpolypen, der sinonasalen Symptome und der Lebensqualität. Langzeitdaten über drei Jahre von Bagnasco et al. (2023) zeigen, dass die Wirkung anhält. Ein Absetzen der Therapie kann das Risiko einer Verschlechterung der Erkrankung erhöhen. NUCALA zeigte keine neuen Sicherheitsbedenken in der Nachbeobachtungs- und Langzeitstudie und eine Wirkung über Woche 52 hinaus.

Die vorgelegten Daten der dreijährigen Beobachtungsstudie von Bagnasco et al. zeigen einen Effekt über die 52 Wochen der SYNPASE-Studie hinaus. Allerdings hatten in dieser Studie nur 63% der Patienten ein CRSwNP, was die Interpretation des Effekts in dieser Indikation erschwert. NUCALA wurde befristet in die Indikation CRSwNP aufgenommen, da Langzeitdaten für eine Interpretation fehlten. Die Daten zeigen, dass die Langzeitanwendung keine neuen Sicherheitsbedenken aufwirft und dass die Wirkung auch nach Absetzen des Medikaments noch einige Zeit anhält. Der Therapieerfolg und das damit verbundene Absetzen von NUCALA sind unter den Limitationen zu berücksichtigen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg NUCALA und wird einmal alle 4 Wochen subkutan verabreicht. Folgende Packungen werden angeboten:

Trockensub, 100 mg/ml, Durchstf 1 Stk
Inj Lös, 100 mg/ml, Fertspr 1 Stk
Inj Lös, 100 mg/ml, Fertpen 1 Stk
Inj Lös, 100 mg/ml, Fertpen 3 Stk

Eine Packung deckt damit eine Behandlungsdauer von 28, bzw. 84 Tage ab. Mit Verwurf ist mit einer Dosierung gemäss Fachinformation nicht zu rechnen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

FDA - NUCALA (mepolizumab), PRESCRIBING INFORMATION

NUCALA is indicated for the add-on maintenance treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in adult patients 18 years of age and older with inadequate response to nasal corticosteroids.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG⁴

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

G-BA⁵

„[...] Zweckmässige Vergleichstherapie wurde während des Verfahrens angepasst.

Zweckmässige Vergleichstherapie: - Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mepolizumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie vor. [...]“

NICE⁶

„[...] NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of mepolizumab for treating severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults. GSK has confirmed that it does not intend to

⁴ [\[A21-150\] Mepolizumab \(Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen\) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V \(iqwig.de\)](#)

⁵ [Beschluss \(g-ba.de\)](#)

⁶ [Advice | Mepolizumab for treating severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps \(terminated appraisal\) | Guidance | NICE](#)

make an evidence submission for this appraisal. This is because the technology will not be launched in the UK for treating this indication. [...]

SMC⁷

„[...] Indication under review: As an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult pa-tients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps for whom therapy with systemic corticosteroids and/or surgery do not provide adequate control.

The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.. [...]

NCPE⁸

„[...] A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that mepolizumab not be considered for reimbursement under the high technology drugs arrangement at the submitted price. [...]

HAS⁹

„[...] NUCALA (mépolizumab) peut être utilisé, en tant que biothérapie, dans le respect du RCP, en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale pour les patients adultes ayant une poly-pose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.

Il subsiste des incertitudes, faute d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du mépolizumab au-delà de 1,5 an d'après les données cliniques disponibles En l'absence de donnée comparative versus DUPIXENT (dupilumab), ayant fait l'objet d'un développement concomitant, la place de NUCALA (mé-polizumab) par rapport à cette spécialité ne peut être précisée.

Faute de donnée, NUCALA (mépolizumab) n'a pas de place après échec uniquement des corticoïdes systémiques ou de la chirurgie seule. [...]

CADTH¹⁰

„[...] The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that mepolizumab be reim-bursed as add-on maintenance treatment with intranasal corticosteroids in adult patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) inadequately controlled by intranasal corticoster-oids alone only if the conditions listed in Table 1 are met. [...]

Table 1: Reimbursement Conditions and Reasons

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
Initiation		
1. Patients must have all of the following: 1.1. endoscopically or CT–	Evidence from the SYNAPSE study demonstrated that treatment with mepolizumab resulted in a clinical benefit	CDEC acknowledged that treatment with mepolizumab may also benefit patients who have a contraindication to nasal polyp

⁷ [mepolizumab \(Nucala\) \(scottishmedicines.org.uk\)](https://www.scottishmedicines.org.uk/mepolizumab-Nucala)

⁸ [Nucala | National Centre for Pharmacoeconomics \(ncpe.ie\)](https://www.ncpe.ie/nucala)

⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3349481/fr/nucala-mepolizumab-poly-pose-naso-sinusienne

¹⁰ [Mepolizumab \(Nucala\)](https://www.cadth.ca/mepolizumab-Nucala)

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
documented bilateral nasal polyps 1.2. have undergone at least 1 prior surgical intervention for nasal polyps or have a contraindication to surgery 1.3. be tolerant and able to continue use of inhaled nasal corticosteroids but have refractory symptoms despite use of inhaled corticosteroids for 3 months at maximally tolerated doses.	in patients with these characteristics. Prior to enrolment in the SYNAPSE trial, patients were required to be on maximal tolerated doses of inhaled nasal corticosteroids for 8 weeks. However, clinical experts indicated that patients should be on maximally tolerated daily intranasal corticosteroids for at least 3 months to determine its full effect.	surgery, although such patients were not included in the SYNAPSE trial.
2. Prescribing clinician must submit a baseline SNOT-22 or endoscopic NPS.	In the SYNAPSE study, mepolizumab resulted in improvements on the clinically relevant measures of the SNOT-22 and NPS (see renewal criteria).	—
Renewal		
3. Patients must exhibit a clinically meaningful response on the Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) or endoscopic NPS relative to their baseline score. 3.1. Response to treatment should be assessed after every 52 weeks.	In the SYNAPSE trial, the treatment effect of mepolizumab was demonstrated after 52 weeks, which is consistent with what would occur in clinical practice.	• A clinically meaningful response on the SNOT-22 is a decrease in score from baseline of 8.9 points or greater. • A clinically meaningful response for NPS is a decrease in score from baseline of 1 point or greater.
Prescribing		
4. Mepolizumab should be prescribed by physicians with expertise in managing severe CRSwNP (e.g., otolaryngologists, allergists, respirologists).	Accurate diagnosis and management of patients with CRSwNP is important to ensure that mepolizumab is prescribed to appropriate patients.	According to the clinical expert consulted, ears, nose, and throat specialists or allergists should be required to diagnose, treat, and monitor patients who may receive mepolizumab.
Pricing		
5. A reduction in price.	The ICER for mepolizumab is \$380,251 compared with SOC. A price reduction of at least 86% would be required for mepolizumab to be able to achieve an ICER of \$50,000 per QALY compared with SOC.	—

CDEC = CADTH Canadian Drug Expert Committee; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; NPS = nasal polyp score; SNOT-22 = Sino-nasal Outcome Test-22; SOC = standard of care; QALY = quality-adjusted life-year.

Expertengutachten

Von der Zulassungsinhaberin wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Die chronische Rhinosinusitis kann ohne Polypen (ca. 66%) oder mit Polypen auftreten. Die Ätiologie und Pathogenese der chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen sind bis heute nicht abschliessend geklärt. Zur Behandlung werden in erster Linie topische Kortikosteroide und in zweiter Linie chirurgische Interventionen und systemische Kortikosteroide eingesetzt. Bei Rezidiven und relevanter Krankheitssymptomatik trotz systemischer Kortikosteroiden und chirurgischen Interventionen wird der Einsatz von Biologika empfohlen. Es besteht insbesondere ein Bedarf bei Patienten mit unkontrollierter CRSwNP und Rezidiven und relevanter Einschränkung der Lebensqualität trotz bewiesener ausgeschöpfter Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und chirurgischen Interventionen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Ein medizinischer Bedarf in der Schweiz ist vorhanden. Mit der Packung zu 100 mg ist die erforderliche Dosisstärke vorhanden.

Die SYNAPSE-Follow-up-Studie von Desrosiers et. al zeigt, dass die Wirkung nach Absetzen der Therapie noch einige Wochen anhält, lediglich die Eosinophilenzahl steigt nach Absetzen rasch an. Bag-nasco et al (2023) haben gezeigt, dass die Einnahme über drei Jahre gut verträglich und wirksam ist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation Schweres eosinophiles Asthma für NUCALA:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Anzahl Packungen	Kosten über 5 Jahre
-------------------------	---------------------------------	-----	---------------------	------------------------

NUCALA	Trockensub 100mg, 1 Durchstf	Fr. 1'055.33	65.18	Fr. 68'784.90
DUPIXENT (Dupilumab)	Inj Lös, 200mg / 1.14ml, 2 Fertspr	Fr. 1'065.68	65.68	Fr. 69'992.34
TEZSPIRE (Tezepelumab)	Inj Lös, 210mg / 1.91 ml Fertspr	Fr. 1'081.94	65.18	Fr. 70'519.30
			TQV-Niveau	Fr. 70'255.82
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 1'077.90

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 27. Januar 2025, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1277/DKK und Fr. 0.0833/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Trockensub, 100 mg/ml, Durchstf 1 Stk	Fr. 931.29
Inj Lös, 100 mg/ml, Fertspr 1 Stk	Fr. 876.00
Inj Lös, 100 mg/ml, Fertpen 1 Stk	Fr. 875.36
Inj Lös, 100 mg/ml, Fertpen 3 Stk	Fr. 2'647.61

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Packungen gilt eine lineare Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensub, 100 mg/ml, Durchstf 1 Stk	Fr. 976.63	Fr. 1'078.55
Inj Lös, 100 mg/ml, Fertspr 1 Stk	Fr. 976.63	Fr. 1'078.55
Inj Lös, 100 mg/ml, Fertpen 1 Stk	Fr. 976.63	Fr. 1'078.55
Inj Lös, 100 mg/ml, Fertpen 3 Stk	Fr. 2'929.89	Fr. 3'202.85

- mit einer Limitierung:
„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Schweres eosinophiles Asthma

Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Pneumologie, Allergologie und Immunologie erfolgen.

Als Zusatztherapie mit einer Dosierung von maximal 100 mg alle 4 Wochen bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma, gekennzeichnet durch folgende Kriterien:

Eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.3 G/L und mindestens 4 klinisch relevante Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten trotz maximal möglichen Dosierungen auf GINA-Stufe 4 (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus zusätzlicher Controller), die eine intermittierende Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden benötigten

ODER

Eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.3 G/L bevor eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden begonnen worden war und mindestens 2 klinisch relevanten Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten bei Patienten/-Innen, die nur aufgrund einer Erhaltungstherapie für mindestens 6 Monate in den letzten 12 Monaten mit systemischen Kortikosteroiden (GINA-Stufe 5) eine Krankheitskontrolle erreichen.

Spätestens nach 8 Gaben und anschliessend jährlich ist der Therapieerfolg durch einen Facharzt der Pneumologie, Allergologie oder Immunologie zu überprüfen.

Die Fortsetzung der Therapie nach dieser Überprüfung bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei beständigem Therapieerfolg. Ein Therapieerfolg entspricht:

- bei Behandlung auf Gina-Stufe-4: eine Reduktion von mindestens 50 % der Exazerbationen im Vergleich zu Therapiebeginn und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate

ODER

- bei Behandlung auf Gina-Stufe-5 mit systemischen Kortikosteroiden: Reduktion der Exazerbationsrate bei maximal gleichbleibender oder reduzierter Dosis der oralen Steroide und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate bei stabiler Dosis der oralen Steroide

ODER

Senkung der oralen Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate auf 50% der Ausgangs Prednison-Äquivalente und im Folgenden gleichbleibender oder weiter reduzierter Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate

ODER

Wechsel auf Gina-Stufe 4 bei nicht mehr als 2 Exazerbationen jährlich und im Folgenden maximal gleichbleibender oder weiter verringerter Exazerbationsrate.

Nicht in Kombination mit anderen monoklonalen Antikörpern zur Behandlung des schweren Asthmas.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20455.01“

Befristete Limitation bis 29.02.2028

„Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle darf ausschliesslich durch Fachärzte/Fachärztinnen der Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde sowie der Pneumologie und Allergologie mit ausgewiesener Expertise in der Behandlung der CRSwNP erfolgen, wobei die Beurteilung der rhinoskopischen Parameter und bei der Erstverschreibung eine Bestätigung der Diagnose der CRSwNP durch einen/eine Facharzt/Fachärztin der Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde erforderlich ist.

Als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden mit einer Dosierung von maximal 100 mg alle 4 Wochen bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit intermittierenden systemischen Kortikosteroiden und chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Patientinnen und Patienten müssen folgende Kriterien erfüllen:

- bilaterale Nasenpolypen
- Rezidiv (oder Kontraindikation) innerhalb von 2 Jahren nach mindestens 1 chirurgischen Behandlung **UND** Versagen (oder Kontraindikation) von einer individuell optimierten Standardtherapie gemäss aktuellen Empfehlungen mit topischen und systemischen Kortikosteroiden
- endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS) von mindestens 5 (von 8), mit einem Mindest-Score von 2 in jeder Nasenhöhle
- signifikant eingeschränkte Lebensqualität: SNOT-22 $\geq$ 50
- Anhaltende Symptome seit mindestens 12 Wochen, definiert als:
 - nasale Kongestion (NC) mit mittlerem oder schwerem Schweregrad (Score 2 oder 3, Bereich 0 bis 3)
 - mindestens ein weiteres Symptom:
 - partieller oder vollständiger Geruchsverlust (Hyposmie / Anosmie): UPSITScore $\leq$ 25 ODER Sniffin' Sticks Test mit mindestens 16 Items $\leq$ 10 Punkte
 - Rhinorrhoe (anterior oder posterior).

Spätestens nach 24 Wochen und anschliessend jährlich ist der Therapieerfolg durch Fachärzte/Fachärztinnen der Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde, der Allergologie oder Pneumologie zu überprüfen.

Die Fortsetzung der Therapie nach dieser Überprüfung bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei bestätigtem Therapieerfolg. Ein Therapieerfolg entspricht (3 von 5 Kriterien, relativ zum Basiswert vor Behandlungsbeginn mit Mepolizumab):

- reduzierte Grösse der Nasenpolypen (Verbesserung NPS-Score $\geq$ 1.0 oder vergleichbarer Wert).
- maximal 1 orale Steroidtherapie pro 6 Monate sowie eine maximal jährliche Kumulativdosis von 250 mg/Jahr Prednisonäquivalent.
- verbesserte Lebensqualität (Verbesserung im SNOT-22-Score $\geq$ 9.0).
- verbesserter Geruchssinn

- Verbesserung des UPSIT-Scores um mindestens 10% oder bei Anosmie minimal erreichte Verbesserung auf 19 Punkte ODER Verbesserung des Sniffin' Sticks Test mit mindestens 16 Items um mindestens 2 Punkte ODER bei Anosmie minimal erreichte Verbesserung auf 8 Punkte
 - klinisch relevante Verbesserung der Komorbiditäten (bzgl. der vergüteten Indikationen von NUCALA).
- Nicht in Kombination mit anderen monoklonalen Antikörpern zur Behandlung der CRSwNP.

Keine Vergütung nach Versagen oder Rezidiv unter einer anti-IL-5-Behandlung.

Erleidet der/die Patient(in) innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie (Therapiepause > 8 Wochen) einen Rückfall (Verschlechterung im SNOT-22-Score ≥ 10.0), kann eine Wiederaufnahme einer anti-IL-5-Behandlung mittels erneuter Kostengutsprache für 12 Monate beantragt werden. Tritt der Rückfall nach 6 Monaten auf, muss der/die Patient(in) erneut die Kriterien wie bei der ersten Verschreibung erfüllen.

Die GlaxoSmithKline AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede zur Behandlung der CRSwNP bezogene Packung NUCALA ab einer Therapiedauer von 52 Wochen ein Anteil des Fabrikabgabepreises zurück.

Die GlaxoSmithKline AG gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20455.02. „

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung NUCALA bekannt. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmp etc.) publiziert werden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.

5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 29. Februar 2028.