

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)- konsentrierte Kriterien für eine wirtschaftliche Behandlung

Arzneimitteltherapien, die den Vorgaben dieses Therapieleitfadens entsprechen und deren kostengünstige Präparateauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauer patientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen werden, gelten in der Regel als wirtschaftlich.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit. Falls ein geschlechtsspezifischer Bezug hergestellt werden muss, wird in geeigneter Form an der entsprechenden Stelle darauf hingewiesen.

INHALT

1	Einleitung	3
2	Therapie der CRSwNP mit Biologika	3
2.1	Dupilumab (Dupixent®).....	3
2.2	Omalizumab (Xolair®).....	5
2.3	Mepolizumab (Nucala®).....	5
3	Kriterien.....	6
4	Dokumentation.....	7
5	Einleitung und Monitoring der Therapie.....	8
	LITERATUR.....	9

1 Einleitung

Bei der chronischen Rhino-Sinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) handelt es sich regelmäßig um eine inflammatorische Erkrankung der Schleimhäute von Nase und Nasennebenhöhlen.

Neben der operativen Behandlung der CRSwNP sind in der konservativen Behandlung die intranasalen Kortikosteroide (z.B. Mometasonfuroat) als Erstlinientherapie sowie systemische Kortikosteroide zugelassen. Nationale wie internationale Leitlinien kommen zu dem Ergebnis, dass systemische Kortikoide insbesondere aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen lediglich als „Schubtherapie“ in Begleitung mit einer intranasalen Erhaltungstherapie in Betracht zu ziehen seien.

Bei Vorliegen einer schweren CRSwNP ohne Krankheitskontrolle sind monoklonale Antikörper (sog. Biologika) in Kombination mit intranasalen Kortikosteroide als Zusatztherapie zugelassen.

2 Therapie der CRSwNP mit Biologika

(sortiert nach Zulassungsdatum)

Aktuell sind nachstehende Biologika in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden für die Behandlung der CRSwNP zugelassen: im Oktober 2019 erfolgte mit Dupilumab die Zulassung des ersten Biologikums, mit Omalizumab im Juli 2020 sowie mit Mepolizumab im November 2021 folgten weitere Vertreter dieser Substanzklasse.

Für Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischer Kortikosteroid-Schubtherapie und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können, ist zum jetzigen Zeitpunkt die hinreichend sichere Empfehlung für eine Add-on-Therapie mit Dupilumab, Omalizumab oder Mepolizumab abzuleiten.

2.1 Dupilumab (Dupixent®)

Der rekombinante, humane, monoklonale IgG4-Antikörper Dupilumab ist spezifisch gegen die an Typ-I- und -II-Rezeptoren vorkommende Interleukin (IL)-4R α -Untereinheit auf Immunzellen wie B- oder T-Zellen gerichtet und hemmt so die über Interleukin-4 und Interleukin-13 (IL-4 und IL-13) ausgelösten Reaktionskaskaden. Dupilumab (300 mg) ist seit Oktober 2019 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, zugelassen.

- Frühe Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/507/>

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat der GBA am 14.05.2020 für Dupilumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus einer Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** beschlossen.

- Bundesweite Praxisbesonderheit

Dupixent® (Wirkstoff: Dupilumab) ist seit dem 01.05.2020 ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheit von der Prüfungsstelle und dem Gemeinsamen Beschwerdeausschuss (§ 106c SGB V) im Anwendungsgebiet „schwere CRSwNP bei Erwachsenen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“ mit einem Zusatznutzen laut G-BA-Beschluss vom 14.05.2020 anzuerkennen.

Die Anforderung an die Verordnung finden sich [hier](#).

Zur Indikationsstellung einer systemischen Therapie und/ oder der Anerkennung als Praxisbesonderheit beim Einsatz von Dupilumab bei Erwachsenen bedarf es der Vorlage einer ausreichenden Behandlungsdokumentation (siehe hierzu auch Punkt 3. „Dokumentation der Therapie“) beispielsweise einem Auszug der Patientenakte in Form einer Kopie, aus der hervorgeht, dass im Einzelfall die dafür vereinbarten Anforderungen an die Verordnung eingehalten wurden.

Die Anerkennung als Praxisbesonderheit gilt nicht bei der Anwendung von Dupixent® außerhalb der gesetzlich bestimmten Bedingungen (im Rahmen eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, „off label use“, wozu auch Veränderungen des Therapieintervalls gehören).

2.2 Omalizumab (Xolair®)

Omalizumab ist ein gentechnisch hergestellter, humanisierter, monoklonaler Immunglobulin G1-Antikörper, der spezifisch gegen das humane Immunglobulin E gerichtet ist. Durch die Bindung von Omalizumab an IgE wird dessen Bindung an den IgE-Rezeptor auf Mastzellen verhindert und dadurch die Freisetzung allergiefördernder Mediatoren (Histamin und Leukotriene) inhibiert. Omalizumab (75 und 150 mg) ist seit Juli 2020 als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird, zugelassen.

- Frühe Nutzenbewertung

Da Omalizumab vor 2011 zugelassen wurde, wurde kein Verfahren zur frühen Nutzenbewertung durchlaufen.

Der G-BA sieht sowohl Dupilumab als auch Omalizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Zusatztherapie einer CRSwNP an, siehe Mepolizumab.

- Bundesweite Praxisbesonderheit

Da Omalizumab kein Verfahren zur frühen Nutzenbewertung durchlaufen hat (s.o.) fehlt die Grundlage zur Anerkennung als bundesweite Praxisbesonderheit.

2.3 Mepolizumab (Nucala®)

Der monoklonale Antikörper Mepolizumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an Interleukin-5 (IL-5), dadurch wird die Bindung von IL-5 an den Rezeptorkomplex auf eosinophilen Granulozyten verhindert und als Folge deren Anzahl reduziert. Mepolizumab (100 mg) ist seit November 2021 zugelassen als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

- Frühe Nutzenbewertung

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

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sieht der GBA für Mepolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend jetzt aus Dupilumab

oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Eine Aussage zur Wirksamkeit oder Wirksamkeitsunterschieden zwischen Mepolizumab und Dupilumab sowie Omalizumab ist damit nicht verbunden.

- Bundesweite Praxisbesonderheit

Da zum Zeitpunkt der Bewertung ein Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) aus Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden auf Grund der veränderten zVT nicht belegt werden konnte, ist eine bundesweite Praxisbesonderheit nicht anzuerkennen.

3 Kriterien

Der Einsatz der zur Behandlung der CRSwNP in Deutschland als Add-on-Therapie zugelassenen Biologika muss neben der Beachtung der Fachinformation prinzipiell folgende Kriterien erfüllen:

- Es muss sich um eine schwere CRSwNP bei erwachsenen Personen (mind. 18 Jahre) ohne Krankheitskontrolle handeln
- Eine Dauertherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) besteht gegenwärtig
- Keine ausreichende Kontrolle der Erkrankung mit systemischen Kortikosteroiden (Schubtherapie) und/oder chirurgischem Eingriff gegeben

4 Dokumentation

Die sorgfältige Dokumentation des Schweregrades der CRSwNP zur Indikationsstellung und Einleitung der Biologikatherapie ist von wesentlicher Bedeutung ([siehe S2k-Leitlinie „Rhinosinuitis“](#)).

Zur Basis-Dokumentation gehören:

- Exakte Diagnose nach ICD-10
- Medikamentenanamnese: wann welche intranasalen Kortikosteroide (INCS) sowie ggf. orale Kortikosteroide (OCS)
- Anamnese operativer Interventionen: wann welche Operationen
- Komorbiditäten (z.B. Asthma bronchiale, allergische Erkrankungen etc.)
- ggf. absolute oder relative Kontraindikationen für operative Therapie oder Behandlung mit Kortikosteroiden
- Patientenwille
- Dokumentation des endoskopischen Befundes, ggf. Bildgebung

Eine klinisch relevante, beiderseitige Polyposis nasi kann anhand nachstehender klinischer Parameter dokumentiert werden:

- Eingeschränkte Lebensqualität (z.B. SNOT-22 score mind. 20)
- NCS-nasaler Congestion-/Obstruktion-Score (mindestens score 2)
- VAS-visuelle Analogskala zur Beurteilung der Gesamtschwere der Erkrankung (mindestens 40mm)
- Nachweis einer signifikanten Riechstörung mittels sniffin'sticks-Test, UPSIT-Test oder vergleichbarer Riechtestung
- NPS-nasaler Polypenscore (beide Nasenseiten mindestens score 2)

5 Einleitung und Monitoring der Therapie

Die initiale Behandlung sollte zunächst unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Bei guter Verträglichkeit und nach erfolgreicher Schulung des Patienten kann die Therapie im häuslichen Setting erfolgen.

Das Monitoring der Therapie mit Biologika sollte gemäß der jeweiligen Fachinformation, den Empfehlungen der Leitlinie sowie der Vereinbarung für Bundesweite Praxisbesonderheiten (Dupixent: 24 Wochen) erfolgen.

Für den Erfolg der Therapie ist eine gute Compliance entscheidend. Nach drei Monaten wird eine erste klinische Kontrolle der Therapie empfohlen und nach einem halben Jahr ist eine Re-Evaluation anhand der unter Punkt 3 und 4 dieses Therapieleitfadens aufgeführten Kriterien durchzuführen. Bei Nicht-Ansprechen oder nach klinischer Einschätzung, nicht ausreichendem Ansprechen der Therapie, kann nach kritischer Abwägung eine Fortsetzung der Therapie für weitere sechs Monate mit dann endgültiger Therapieeinschätzung oder eine Umsetzung auf eine andere zur Behandlung der CRSwNP zugelassenen Biologika-Therapie erwogen werden.

Zu beachten ist auch, dass ein „Auslass-Versuch“ immer einem Ansetzen der Therapie gleichkommt und das Wiedereinleiten der Biologika-Behandlung unabhängig davon, ob es mit dem vorherigen oder einem anderen Biologika erfolgt, nur möglich ist, wenn die Kriterien wie oben unter 3.) erfüllt sind, d.h. wenn die Polypen mit entsprechendem Score beidseits erneut nachgewiesen wurden und die CRSwNP unkontrolliert ist

LITERATUR

https://register.awmf.org/assets/guidelines/017_D_G_f_Hals-Nasen-Ohrenheilkunde_Kopf-_und_Halschirurgie/017-049_und_053-012kap_S2k_Rhinosinuitis_2022-12.pdf

Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. Dec 2019;74(12):2312-2319. doi:10.1111/all.13875

Fach- und Gebrauchsinformation (SmPC) Dupixent. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf (Accessed per 03 Sept. 2021).

Fach- und Gebrauchsinformation (SmPC) Xolair. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_de.pdf(Accessed 03 Sept. 2021).

Fach- und Gebrauchsinformation (SmPC) Nucala. <https://gskpro.com/de-de/produkte/nucala-public/>