



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Dupilumab

Vom 14. Mai 2020

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	4
3.	Bürokratiekosten .....	15
4.	Verfahrensablauf .....	16
5.	Beschluss .....	18
6.	Anhang.....	28
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>35</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	35
2.	Bewertungsentscheidung .....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung .....	35
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	35
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35
2.2.4	Therapiekosten.....	35
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43

5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	43
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	74
5.3	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....	82
5.4	Stellungnahme von Prof Dr Claus Bachert .....	89
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	97
5.6	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. ....	103
5.7	Stellungnahme des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA) e.V.....	109
5.8	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der DGHNO-KHC).....	117
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>121</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	121
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	143

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Oktober 2019 hat Dupixent die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. November 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent®) gemäß Fachinformation**

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet für die Behandlung der CRSwNP sind Kortikosteroide explizit zugelassen, darunter die Wirkstoffe Budesonid und Mometasonfuroat als intranasalen (topischen) Kortikosteroide (INCS) sowie (orale) Kortikosteroide (OCS). Für die kurzzeitige Bedarfsintervention sind von der Zulassung Antibiotika und Analgetika umfasst.

zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt in dem Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Operative Maßnahmen stellen einen Bedarfseingriff dar.

zu 3. Zur chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis liegen keine Beschlüsse des G\_BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz eine positive Empfehlung für INCS ableiten. INCS sind sowohl einer Behandlung mit Placebo als auch „no treatment“ überlegen. Es handelt sich bei der CRSwNP um eine chronische Erkrankung mit einem fluktuierenden Verlauf. Patienten, bei denen frühere Therapien mit systemischen Kortikosteroiden und/oder eine Operation versagten oder die eine entsprechende Kontraindikation oder Nicht-Eignung haben, sind zum Zeitpunkt der Initiierung einer Dupilumab-Behandlung für eine medikamentöse Therapie mit INCS grundsätzlich geeignet, während alleinige invasive Behandlungsoptionen eher im Einzelfall bei Bedarf eine Option darstellen. Auch der Einsatz von Kochsalz Nasenspülungen wird evidenzbasiert empfohlen.

OCS sind in dem hier relevanten Anwendungsgebiet zwar zugelassen, jedoch ist die Evidenz für die Langzeitanwendung von OCS zur Standard-/Erhaltungstherapie der nasalen Polypen – insbesondere über eine Schubtherapie hinaus – als eher gering anzusehen; einheitlich positive Empfehlungen für eine OCS-Langzeitanwendung liegen auf Basis der aggregierten Evidenz nicht vor. Viel mehr kommen nationale wie internationale Leitlinien zu dem Ergebnis, dass systemische Glukokortikoide lediglich als „Schubtherapie“ in Begleitung mit einer INCS-Erhaltungstherapie in Betracht zu ziehen seien. Antibiotika sowie Analgetika werden nicht als Standard- oder Erhaltungstherapie erachtet, da diese ausschließlich für eine kurzzeitige Bedarfsbehandlung (im Falle von Komplikationen, Infektionen) indiziert sind.

Zusammenfassend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dupilumab als Add-on-Therapie zu intranasalen Kortikosteroiden bei erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) zweckmäßig ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, liegt für Dupilumab als Add-On zu intranasalen Kortikosteroiden ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Mometasonfuroat vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die beiden doppelblinden, randomisierten Studien SINUS-24 und SINUS-52 sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24.

Bei den Studien SINUS-24 und SINUS-52 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zum Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat. Eingeschlossen wurden in die beiden Studien erwachsene Patienten mit bilateralen Nasenpolypen, die trotz Therapie mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb der letzten zwei Jahre und/ oder Kontraindikation/ Intoleranz gegenüber systemischen Kortikosteroiden und/ oder mindestens einer vorherigen Nasennebenhöhlenoperation einen Nasenpolypenscore von  $\geq 5$  und  $< 8$  sowie mindestens zwei anhaltende Symptome der chronischen Rhinosinusitis seit  $\geq 8$  Wochen vor der Run-in-Phase aufwiesen.

Das Design beider Studien umfasste eine je 4-wöchige Run-In-Phase vor Randomisierung, der sich eine 24-(SINUS-24) bzw. 52-wöchige (SINUS-52) verblindete Behandlungsphase anschloss, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase (SINUS-24: 24 Wochen; SINUS-52: 12 Wochen). Vor Randomisierung erfolgte bei beiden Studien eine 4-wöchige Run-in-Phase, in der die Eignung der Patienten für einen Studieneinschluss überprüft wurde und die Erhaltungstherapie mit 400 µg intranasalem Mometasonfuroat täglich (2 Stöße à 50 µg je Nasenöffnung 2-mal täglich) begonnen wurde. Im Anschluss an die Run-in-Phase konnten nur diejenigen Patienten den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt werden, die neben der Erfüllung der Einschlusskriterien für eine Dauer von insgesamt mindestens 12 Wochen (mindestens 8 Wochen vor und 4 Wochen während der Run-in-Phase) mindestens 2 Symptome aufwiesen (darunter zwingend nasale Kongestion/ Obstruktion mit mittelschwerem oder schwerem Schweregrad und z. B. Verlust des Geruchssinns oder anteriore/ posteriore Rhinorrhö). In beiden Studien wurde während der Behandlungsphase in allen Studienarmen die Gabe von intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt. Neben der zu untersuchenden Studienmedikation und der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat war bei einer Verschlechterung von (endoskopischen/ radiologischen) Anzeichen und (SINUS-24, SINUS-52)/ oder (SINUS-52) der Symptomatik eine Notfallbehandlung erlaubt. In beiden Studien konnte in der Nachbeobachtungsphase die Behandlung mit intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt werden oder nach Ermessen des Prüfarztes eine Umstellung der Behandlung erfolgen.

In die Studie SINUS-24 wurden insgesamt 276 Patienten randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (N = 143) oder mit Placebo (N = 133) zugeteilt. In die Studie SINUS-52 wurden insgesamt 448 Patienten randomisiert 3 Behandlungsarmen zugewiesen. Die Patienten erhielten entweder Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen für 52 Wochen (N = 150) (Arm A) oder Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen für 24 Wochen und danach Dupilumab 300 mg alle 4 Wochen bis Woche 52 (N = 145) (Arm B) oder Placebo für 52 Wochen (N = 153). Primäre Endpunkte beider Studien waren die Veränderung der nasalen Kongestion/ Obstruktion und die des Nasenpolypenscores jeweils zu Woche 24. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität, sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung werden jeweils die Gesamtpopulationen der Studien berücksichtigt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle Dupilumab-Behandlungsarme der beiden Studien zu Woche 24 für eine Metaanalyse berücksichtigt. Neben der metaanalytischen Zusammenfassung der SINUS-Studien zu Woche 24 werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie SINUS-52 zu Woche 52 zum Vergleich von Dupilumab + Mometasonfuroat (zulassungskonforme Dosierung, Arm A) vs. Placebo + Mometasonfuroat abgebildet und herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

In den beiden Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten bis zur Woche 24 bzw. Woche 52 keine Todesfälle auf.

#### **Morbidität**

*SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis; hier: Verbesserung von  $\geq 8,9$  Punkten im SNOT-22 Gesamtscore)*

In den beiden SINUS-Studien erfolgte die Erhebung der Symptomatik und sozialer/emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis mithilfe des SNOT-22. Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen mit 22 Einzelfragen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet und aus den Einzelscores je Frage ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen. Da mit diesem Fragebogen vor allem Beeinträchtigungen durch Symptome (z. B. verstopfte Nase, laufende Nase, postnasale Sekretion, verminderter Geruchs- / Geschmackssinn) erhoben werden, wird der Fragebogen der Morbidität zugeordnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die präspezifizierte Operationalisierung über den Anteil der Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung von  $\geq 8,9$  Punkten im Gesamtscore eingeschlossen.

Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um  $\geq 8,9$  Punkte in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat.

Dieser statistisch signifikante, beträchtliche Vorteil für Dupilumab als Add On zu Mometasonfuroat bleibt zu Woche 52 (Studie SINUS-52) in einer vergleichbaren Größenordnung erhalten.

### *Nasale Kongestion / Obstruktion*

Die nasale Kongestion/Obstruktion stellt in der vorliegenden Indikation ein patientenrelevantes Symptom der Erkrankung dar. Die Erhebung der Schwere dieses Symptoms erfolgte in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 einmal täglich morgens patientenberichtet mittels elektronischem Symptomtagebuch; jedes Symptom wurde auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (starke Symptome) unter Berücksichtigung der zurückliegenden 24 Stunden bewertet. Die vorgelegten Auswertungen auf Basis von nicht-präspezifizierten MIDs konnten nicht berücksichtigt werden.

Für den Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion zeigt sich in der Metaanalyse der SINUS-Studien zu Woche 24 auf Basis der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter, Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.

Der Effekt zugunsten von Dupilumab als Add On zu Mometasonfuroat bestätigt sich auch in der ergänzenden Analyse der SINUS-52-Studie zu Woche 52.

### *Verlust des Geruchssinns*

Der Verlust des Geruchssinns wird in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt Verlust des Geruchssinns – erhoben mittels elektronischem Patiententagebuch analog zur Nasalen Kongestion/Obstruktion – zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt, wird von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen.

Auch zu Woche 52 bleibt in der Studie SINUS-52 dieser Effekt zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat) erhalten.

### *Rhinorrhö (anterior / posterior)*

Auch die Rhinorrhö wird in der vorliegenden Indikation als patientenrelevantes Symptom betrachtet. Diese wurde analog zum Verlust des Geruchssinns sowie zur nasalen Obstruktion/Kongestion mittels eines elektronischen Patiententagebuchs täglich berichtet. Für den Endpunkt Rhinorrhö (anterior / posterior) zeigt sich zu Woche 24 in der Metaanalyse der SINUS-Studien auf Basis der mittleren Veränderung ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Dieser Vorteil wird aufgrund des 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g), welches vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt, als klinisch relevanter Unterschied angesehen.

Auch zu Woche 52 bestätigen die Analysen aus SINUS-52 einen anhaltenden Unterschied zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat.

### *VAS Rhinosinusitis*

Die allgemeine Symptomschwere wurde in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 mittels der VAS Rhinosinusitis erhoben. Hierbei wurden die Patienten gebeten, auf einer 10-cm-VAS anzugeben, wie belastend sie die Symptome ihrer Rhinosinusitis empfinden. Dabei entspricht



ein Wert von 0 Symptomen, die „gar nicht belastend“ sind und ein Wert von 10 Symptomen, die „sehr stark belastend“ sind. Die präspezifizierten Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Rhinosinusitis-Symptome von  $> 7$  zu  $\leq 7$  werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Auswertungen der mittleren Änderung, die im Gegensatz zur Responderanalyse nicht nur positive Krankheitsverläufe erfasst und somit auch Rückschlüsse zu negativen oder neutralen Symptomveränderungen erlaubt, werden als adäquater angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt VAS Rhinosinusitis lässt sich in der Metaanalyse der beiden SINUS-Studien zu Woche 24 für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ableiten. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.

Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat in der VAS Rhinosinusitis bleibt zu Woche 52 (Studie SINUS-52) erhalten.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand einer VAS von 0 bis 100 erhoben, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.

Auch für die Analysen der EQ-5D VAS ist unterstützend anzumerken, dass die Daten zu Woche 52 aus SINUS-52 die statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteile der Metaanalyse zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat bekräftigen.

#### **Lebensqualität**

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat einzelne Domänen des Symptomfragebogens SNOT-22 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet, jedoch diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Alle Items des SNOT-22 werden aus Sicht des G-BA der Kategorie Morbidität zugeordnet und dort entsprechend berücksichtigt.

#### **Nebenwirkungen**

##### *UE, SUE, Abbruch wegen UE*

In den vorgelegten Auswertungen der SINUS-Studien zu UE sind auch Ereignisse vorhanden, die sowohl der Kategorie Nebenwirkung als auch der Symptomatik der Erkrankung (Morbidität) zugeordnet werden können. Da dies einen großen Anteil der Patienten betrifft, sind die Daten zu den UE für die Ableitung des Zusatznutzens nicht verwertbar. Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE liegen analog sowohl aus Studie SINUS-24 als auch aus Studie SINUS-52 jeweils keine verwertbaren Daten vor.

Bei den Patienten, bei denen SUE aufgetreten sind, ist aus den vollständigen Auflistungen der SUEs auf SOC-/PT-Ebene in den jeweiligen Studienberichten ersichtlich, dass mehrheitlich nur ein Ereignis pro Patientin oder Patient aufgetreten ist. Für UE, die zum Therapieabbruch führen, wird in der Regel ebenfalls ein Ereignis pro Patient erfasst. Wenn man von den Gesamtraten der SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, jeweils die Patienten mit Ereignis, das auch der Symptomatik zugeordnet werden kann, abzieht, zeigen sich für Dupilumab als Add-on zur Erhaltungstherapie mit Mometasonfuroat weiterhin keine erhöhten Raten an SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, im Vergleich zu einer Therapie mit Mometasonfuroat alleine.

Insgesamt kann bei der Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und Abbrüche wegen UE - auch unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Ereignissen - davon ausgegangen werden, dass für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat kein Nachteil abzuleiten ist.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 (jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 vor. Die Nutzenbewertung basiert einerseits auf den Ergebnissen zu Woche 24 (Metaanalyse) und andererseits auf den Auswertungen der Studie SINUS-52 zu Woche 52.

Zusammenfassend liegen in der Kategorie Morbidität sowohl zu Woche 24, wie auch zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat vor. Unter Dupilumab + Mometasonfuroat zeigt sich gegenüber Placebo + Mometasonfuroat eine statistisch signifikante und im Ausmaß beträchtliche Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22) sowohl in der Metaanalyse zu Woche 24, als auch in der Studie SINUS-52 zu Woche 52. Des Weiteren liegen für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat für die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie für den „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ zu Woche 24 in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Vorteile vor; diese Effekte lassen sich als klinisch relevant einordnen und bestätigen sich zudem in der Auswertungen der SINUS-52-Studie jeweils in allen Endpunkten zu Woche 52.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vorgelegt. Die Auswertungen des Symptomfragebogens SNOT-22 wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung in der Kategorie Morbidität berücksichtigt.

In der Kategorie der Nebenwirkungen kann bei der Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und Abbrüche wegen UE - auch unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Ereignissen – insgesamt davon ausgegangen werden, dass für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + Mometasonfuroat kein Nachteil abzuleiten ist.

In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 24 und zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, positive Effekte für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Diesen Morbiditätsvorteilen stehen keine Nachteile aus anderen Kategorien gegenüber.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Dupilumab als Add-On zu intranasalen Kortikosteoiden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien SINUS-24 und SINUS-52 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien (jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität jeweils als niedrig bewertet; eine Bewertung des Verzerrungspotentials für die nicht verwertbaren Daten zu Nebenwirkungen ist nicht möglich.

Ungeachtet des niedrigen Verzerrungspotentials bestehen Unsicherheiten bezüglich der Eignung von Teilpopulationen der vorgelegten Studienpopulation für die Fragestellung der Nutzenbewertung. Nahezu alle Patienten erhielten während der Studie vorausgegangenen 2 Jahre mindestens eine Nasennebenhöhlenoperation und /oder eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erhielten und wiesen zu Randomisierung mindestens 2 seit 12 Wochen anhaltende mittelschwere bis schwere Rhinosinusitis-Symptome auf. Zusätzlich lag jedoch bei ca. 25 bis 30 % der eingeschlossenen Patienten als Komorbidität ein Analgetika-Intoleranzsyndrom (NSAID-ERD) vor. Es verbleiben insgesamt Bedenken, ob die Patienten mit NSAID-ERD im Vorfeld sowie auch im Rahmen der SINUS-Studien adäquat behandelt worden sind.

Insgesamt ergibt sich eine Einstufung der Aussagesicherheit als „Hinweis“.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dupilumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS; Budesonid oder Mometasonfuroat) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab wurden die beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 (jeweils im

Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 vorgelegt. Somit basiert die Nutzenbewertung einerseits auf den Ergebnissen zu Woche 24 (Metaanalyse) und andererseits auf den Auswertungen der Studie SINUS-52 zu Woche 52.

Es liegen somit Ergebnisse zu Dupilumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Placebo + Mometasonfuroat zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. In beiden Studien traten in allen Studienarmen bis zu Woche 24 bzw. 52 keine Todesfälle auf. Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten in der Kategorie Morbidität sowohl zu Woche 24, wie auch zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vorgelegt. In der Kategorie der Nebenwirkungen kann bei der Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und Abbrüche wegen UE - auch unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Ereignissen – insgesamt davon ausgegangen werden, dass für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + Mometasonfuroat kein Nachteil abzuleiten ist.

In der Gesamtschau liegen für Dupilumab als Add-On zu Mometasonfuroat in der Morbidität ausschließlich positive Effekte vor, denen keine negativen Effekte in anderen Kategorien entgegenstehen. Folglich wird für erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, für Dupilumab als Add-On zu intranasalen Kortikosteoiden ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer sich einerseits auf Patienten mit bereits erfolgter Verordnung von INCS beschränkt und andererseits einen zeitlichen Abstand von 4 Quartalen zwischen der letzten dokumentierten Diagnose und einer vorherigen Nasennebenhöhlenoperation zu Grunde legt. Es liegt in der Gesamtschau eine Unterschätzung vor.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent® (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. April 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf)

Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
intranasale Kortikosteroide				
Budesonid	2 x täglich	365	1	365
Mometason	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
intranasale Kortikosteroide				
Budesonid	2 x täglich	365	1	365
Mometason	1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
intranasale Kortikosteroide					
Budesonid	0,1 mg -	0,2 mg -	4 x 0,05 mg -	365	1460 Hübe à 0,05 mg -
	0,2 mg	0,4 mg	8 x 0,05 mg		2920 Hübe à 0,05 mg
Mometason	0,1 mg -	0,1 mg -	2 x 0,05 mg -	365	730 Hübe à 0,05 mg -
	0,4 mg	0,4 mg	8 x 0,05 mg		2920 Hübe à 0,05 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
intranasale Kortikosteroide					
Budesonid	0,1 mg -	0,2 mg -	4 x 0,05 mg -	365	1460 Hübe à 0,05 mg -
	0,2 mg	0,4 mg	8 x 0,05 mg		2920 Hübe à 0,05 mg
Mometason	0,1 mg -	0,1 mg -	2 x 0,05 mg -	365	730 Hübe à 0,05 mg -
	0,4 mg	0,4 mg	8 x 0,05 mg		2920 Hübe à 0,05 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Budesonid <sup>2</sup>	400 Hübe	30,59 €	1,77 €	1,55 €	27,27 €
Mometason <sup>2</sup>	280 Hübe	26,06 €	1,77 €	1,19 €	23,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Budesonid <sup>2</sup>	400 Hübe	30,59 €	1,77 €	1,55 €	27,27 €
Mometason <sup>2</sup>	280 Hübe	26,06 €	1,77 €	1,19 €	23,10 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

---

<sup>2</sup> Festbetrag

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 21. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. November 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. März 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2020 29. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL



Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **5. Beschluss**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dupilumab

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 14. Mai 2020 (BAnz AT 23.06.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## Dupilumab

Beschluss vom: 14. Mai 2020

In Kraft getreten am: 14. Mai 2020

BAnz AT 07.07.2020 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Oktober 2019):**

Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden gegenüber Mometasonfuroat:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>**

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

#### **Datenschnitt zu Woche 24**

Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 sowie der Metaanalyse beider Studien (Dupilumab+Mometasonfuroat vs. Placebo+Mometasonfuroat) (Datenschnitt zu Woche 24)

---

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-96), sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Gesamtmortalität</b>					
SINUS-24	143	0 (0)	132	0 (0)	-
SINUS-52	297	0 (0)	150	0 (0)	-

## Morbidität

Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>SNOT-22-Gesamtscore (Verbesserung ≥ 8,9 Punkte)<sup>c</sup></b>					
SINUS-24	143	116 (81,1)	133	71 (53,4)	1,53 [1,28; 1,82]; < 0,001
SINUS-52	295	233 (79,0)	153	82 (53,6)	1,48 [1,26; 1,73]; < 0,001
Gesamt					1,50 [1,33; 1,69]; < 0,001

Endpunkt/ Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N <sup>d</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	N <sup>d</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>
<b>nasale Kongestion / Obstruktion<sup>f</sup></b>							
SINUS-24	140	2,26 (0,57)	-1,38 (0,07)	128	2,45 (0,55)	-0,56 (0,07)	-0,82 [-1,00; -0,65]; < 0,001
SINUS-52	289	2,46 (0,61)	-1,28 (0,06)	144	2,38 (0,54)	-0,48 (0,07)	-0,80 [-0,95; -0,64]; < 0,001

Endpunkt/ Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>
Gesamt							-0,81 [-0,93; -0,70]; < 0,001 Hedges' g: -1,05 [-1,20; -0,90]
<b>Verlust des Geruchssinns<sup>f</sup></b>							
SINUS-24	140	2,70 (0,57)	-1,44 (0,07)	128	2,73 (0,51)	-0,37 (0,08)	-1,07 [-1,26; -0,88]; < 0,001
SINUS-52	289	2,77 (0,53)	-1,24 (0,06)	144	2,72 (0,52)	-0,27 (0,08)	-0,98 [-1,15; -0,81]; < 0,001
Gesamt							-1,02 [-1,15, -0,89]; < 0,001 Hedges' g: -1,20 [-1,35; -1,05]
<b>Rhinorrhö (anterior / posterior)<sup>f</sup></b>							
SINUS-24	140	1,87 (0,62)	-1,07 (0,06)	126	2,10 (0,67)	-0,49 (0,06)	-0,58 [-0,74; -0,42]; < 0,001
SINUS-52	289	2,07 (0,74)	-1,03 (0,05)	141	1,98 (0,72)	-0,49 (0,07)	-0,54 [-0,69; -0,39]; < 0,001
Gesamt							-0,57 [-0,67; -0,46]; < 0,001 Hedges' g: -0,80 [-0,95; -0,65]
<b>VAS Rhinosinusitis<sup>f</sup></b>							
SINUS-24	134	7,42 (2,01)	-4,67 (0,23)	123	7,96 (2,06)	-1,59 (0,24)	-3,08 [-3,68; -2,47]; < 0,001
SINUS-52	277	8,01 (2,01)	-4,43 (0,18)	139	7,98 (2,22)	-1,88 (0,24)	-2,55 [-3,07; -2,03]; < 0,001

Endpunkt/ Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>
Gesamt							-2,78 [-3,18; -2,39]; < 0,001 Hedges' g: -1,10 [-1,25; -0,94]
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>g</sup></b>							
SINUS-24	133	66,10 (19,39)	11,81 (1,53)	127	65,98 (21,32)	3,43 (1,60)	8,38 [4,36; 12,39]; < 0,001
SINUS-52	277	65,70 (20,72)	11,06 (1,17)	140	63,89 (19,99)	3,45 (1,51)	7,62 [4,32; 10,91]; < 0,001
Gesamt							7,90 [5,35; 10,45]; < 0,001 Hedges' g: 0,48 [0,33; 0,64]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben
---------------

### Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>UEs (ergänzend dargestellt)</b>					
SINUS-24	143	93 (65,0)	132	93 (70,5)	---
SINUS-52	297	221 (74,4)	150	122 (81,3)	---
<b>SUEs</b>					
SINUS-24	nicht verwertbar <sup>h</sup>				
SINUS-52	nicht verwertbar <sup>h</sup>				

Endpunkt Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
SINUS-24	nicht verwertbar <sup>h</sup>				
SINUS-52	nicht verwertbar <sup>h</sup>				
<p>a. Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + Mometasonfuroat gepoolt (Arm A + B).</p> <p>b. RR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlungsarm, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten; für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.</p> <p>c. Geeignete Daten zu Einzelscores liegen für Responderanalysen nicht vor. Die MID von 8,9 Punkten ist ausschließlich für den Gesamtscore anwendbar und validiert. Die Einzelscores werden auf einer Skala von 0–5 erfasst.</p> <p>d. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>e. MD, 95 %-KI sowie p-Wert aus einer ANCOVA für die Änderung zu Studienbeginn mit Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten, für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.</p> <p>f. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.</p> <p>g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; positive Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.</p> <p>h. Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MID: Minimal important Difference; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NC: nasale Kongestion / Obstruktion; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus; WOCF: Worst Observation carried forward</p>					

## Datenschnitt zu Woche 52

Studie SINUS-52: RCT Dupilumab+Mometasonfuroat vs. Placebo+Mometasonfuroat

### Mortalität

Studie SINUS-52 Endpunkt	Dupilumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Gesamt- überleben	149	0 (0)	150	0 (0)	---

### Morbidität

Studie SINUS-52 Endpunkt	Dupilumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
SNOT-22- Gesamtscore (Verbesserung ≥ 8,9 Punkte) <sup>b</sup>	150	128 (85,3)	153	83 (54,2)	1,51 [1,28; 1,78]; < 0,001

Studie SINUS-52 Endpunkt Skala	Dupilumab + Mometason			Placebo + Mometason			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N <sup>c</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	N <sup>c</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
nasale Kongestion / Obstruktion <sup>e</sup>	145	2,48 (0,62)	-1,44 (0,07)	138	2,38 (0,54)	-0,52 (0,07)	-0,92 [-1,11; -0,74]; < 0,001 Hedges' g: -0,92 [-1,15; -0,70]
Verlust des Geruchssinns <sup>e</sup>	145	2,81 (0,46)	-1,37 (0,08)	138	2,72 (0,52)	-0,21 (0,08)	-1,15 [-1,36; -0,94]; < 0,001 Hedges' g: -1,04 [-1,27; -0,81]
Rhinorrhö (anterior / posterior) <sup>e</sup>	144	2,03 (0,76)	-1,25 (0,07)	137	1,98 (0,72)	-0,46 (0,07)	-0,79 [-0,96; -0,62]; < 0,001 Hedges' g: -0,73 [-0,96; -0,50]
VAS Rhinosinusitis <sup>e</sup>	138	8,24 (1,77)	-5,02 (0,25)	130	7,98 (2,22)	-1,79 (0,25)	-3,23 [-3,86; -2,61]; < 0,001 Hedges' g: -0,98 [-1,21; -0,74]



Studie SINUS-52 Endpunkt Skala	Dupilumab + Mometason			Placebo + Mometason			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N <sup>c</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	N <sup>c</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>f</sup>	137	63,76 (21,76)	14,65 (1,66)	131	63,89 (19,99)	3,15 (1,72)	11,51 [7,19; 15,83]; < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,81]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben
---------------

### Nebenwirkungen

Studie Endpunkt	Dupilumab + Mometason		Placebo + Mometason		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
UEs (ergänzend dargestellt)	149	125 (83,9)	150	138 (92,0)	---
SUEs	nicht verwertbar <sup>g</sup>				
Abbruch wegen UEs	nicht verwertbar <sup>g</sup>				

a. RR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlungsarm, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten; für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.

b. Geeignete Daten zu Einzelscores liegen für Responderanalysen nicht vor. Die MID von 8,9 Punkten ist ausschließlich für den Gesamtscore anwendbar und validiert. Die Einzelscores werden auf einer Skala von 0–5 erfasst.

c. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d. MD, 95 %-KI sowie p-Wert aus einer ANCOVA für die Änderung zu Studienbeginn mit Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten, für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.

e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.

f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; positive Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.

g. Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MID: Minimal important Difference; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NC: nasale Kongestion / Obstruktion; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus; WOCF: Worst Observation carried forward

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑↑	Verbesserung der Symptomatik, Vorteil bezüglich des Verlusts des Geruchssinns, Vorteil bei Rhinosinusitis, Vorteil bei nasaler Kongestion / Obstruktion, Vorteil bei Rhinorrhö (anterior / posterior) sowie Vorteil bezüglich des Gesundheitszustands.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt liegt kein Nachteil für Dupilumab vor.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor            n.b.: nicht bewertbar</p>		

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

ca. 10.500 – 12.600 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent® (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. April 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf)

Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	19.058,35 €
intranasale Kortikosteroide	60,23 € - 240,90 €
Gesamt	19.118,58 € - 19.299,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
intranasale Kortikosteroide	60,23 € - 240,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Dupilumab  
(neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)**

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 14. Mai 2020 (BAnz AT 23.06.2020 B5), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Dupilumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Oktober 2019):

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden gegenüber Mometasonfuroat:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Datenschnitt zu Woche 24

Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 sowie der Metaanalyse beider Studien (Dupilumab+Mometasonfuroat vs. Placebo+Mometasonfuroat) (Datenschnitt zu Woche 24)

**Mortalität**

Endpunkt Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamt mortalität</b>					
SINUS-24	143	0 (0)	132	0 (0)	–
SINUS-52	297	0 (0)	150	0 (0)	–

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-96), sofern nicht anders indiziert.



## Morbidität

Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
SNOT-22-Gesamtscore (Verbesserung $\geq$ 8,9 Punkte) <sup>c</sup>					
SINUS-24	143	116 (81,1)	133	71 (53,4)	1,53 [1,28; 1,82]; < 0,001
SINUS-52	295	233 (79,0)	153	82 (53,6)	1,48 [1,26; 1,73]; < 0,001
Gesamt					1,50 [1,33; 1,69]; < 0,001

Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>
nasale Kongestion/Obstruktion <sup>f</sup>							
SINUS-24	140	2,26 (0,57)	-1,38 (0,07)	128	2,45 (0,55)	-0,56 (0,07)	-0,82 [-1,00; -0,65]; < 0,001
SINUS-52	289	2,46 (0,61)	-1,28 (0,06)	144	2,38 (0,54)	-0,48 (0,07)	-0,80 [-0,95; -0,64]; < 0,001
Gesamt							-0,81 [-0,93; -0,70]; < 0,001 Hedges' g: -1,05 [-1,20; -0,90]

Verlust des Geruchssinns <sup>f</sup>							
SINUS-24	140	2,70 (0,57)	-1,44 (0,07)	128	2,73 (0,51)	-0,37 (0,08)	-1,07 [-1,26; -0,88]; < 0,001
SINUS-52	289	2,77 (0,53)	-1,24 (0,06)	144	2,72 (0,52)	-0,27 (0,08)	-0,98 [-1,15; -0,81]; < 0,001
Gesamt							-1,02 [-1,15; -0,89]; < 0,001 Hedges' g: -1,20 [-1,35; -1,05]

Rhinorrhö (anterior/posterior) <sup>f</sup>							
SINUS-24	140	1,87 (0,62)	-1,07 (0,06)	126	2,10 (0,67)	-0,49 (0,06)	-0,58 [-0,74; -0,42]; < 0,001
SINUS-52	289	2,07 (0,74)	-1,03 (0,05)	141	1,98 (0,72)	-0,49 (0,07)	-0,54 [-0,69; -0,39]; < 0,001
Gesamt							-0,57 [-0,67; -0,46]; < 0,001 Hedges' g: -0,80 [-0,95; -0,65]

VAS Rhinosinusitis <sup>f</sup>							
SINUS-24	134	7,42 (2,01)	-4,67 (0,23)	123	7,96 (2,06)	-1,59 (0,24)	-3,08 [-3,68; -2,47]; < 0,001
SINUS-52	277	8,01 (2,01)	-4,43 (0,18)	139	7,98 (2,22)	-1,88 (0,24)	-2,55 [-3,07; -2,03]; < 0,001
Gesamt							-2,78 [-3,18; -2,39]; < 0,001 Hedges' g: -1,10 [-1,25; -0,94]



Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason  MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>g</sup>							
SINUS-24	133	66,10 (19,39)	11,81 (1,53)	127	65,98 (21,32)	3,43 (1,60)	8,38 [4,36; 12,39]; < 0,001
SINUS-52	277	65,70 (20,72)	11,06 (1,17)	140	63,89 (19,99)	3,45 (1,51)	7,62 [4,32; 10,91]; < 0,001
Gesamt							7,90 [5,35; 10,45]; < 0,001 Hedges' g: 0,48 [0,33; 0,64]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

### Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat <sup>a</sup>		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)					
SINUS-24	143	93 (65,0)	132	93 (70,5)	–
SINUS-52	297	221 (74,4)	150	122 (81,3)	–
SUEs					
SINUS-24	nicht verwertbar <sup>h</sup>				
SINUS-52	nicht verwertbar <sup>h</sup>				
Abbruch wegen UEs					
SINUS-24	nicht verwertbar <sup>h</sup>				
SINUS-52	nicht verwertbar <sup>h</sup>				

a Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + Mometasonfuroat gepoolt (Arm A + B).

b RR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlungsarm, Asthma/NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten; für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfallopération wurden mittels WOCF ersetzt.

c Geeignete Daten zu Einzelscores liegen für Responderanalysen nicht vor. Die MID von 8,9 Punkten ist ausschließlich für den Gesamtscore anwendbar und validiert. Die Einzelscores werden auf einer Skala von 0–5 erfasst.

d Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

e MD, 95 %-KI sowie p-Wert aus einer ANCOVA für die Änderung zu Studienbeginn mit Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Asthma/NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten; für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfallopération wurden mittels WOCF ersetzt.

f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.

g Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; positive Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.

h Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MID: Minimal important Difference; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NC: nasale Kongestion/Obstruktion; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus; WOCF: Worst Observation carried forward

Datenschnitt zu Woche 52



Studie SINUS-52: RCT Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Mortalität

Studie SINUS-52 Endpunkt	Dupilumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	149	0 (0)	150	0 (0)	–

Morbidität

SNOT-22-Gesamtscore (Verbesserung $\geq$ 8,9 Punkte) <sup>b</sup>	150	128 (85,3)	153	83 (54,2)	1,51 [1,28; 1,78]; < 0,001
--	-----	------------	-----	-----------	----------------------------

Studie SINUS-52 Endpunkt Skala	Dupilumab + Mometason			Placebo + Mometason			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N <sup>c</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N <sup>c</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
nasale Kongestion/Obstruktion <sup>o</sup>	145	2,48 (0,62)	-1,44 (0,07)	138	2,38 (0,54)	-0,52 (0,07)	-0,92 [-1,11; -0,74]; < 0,001 Hedges' g: -0,92 [-1,15; -0,70]
Verlust des Geruchssinns <sup>o</sup>	145	2,81 (0,46)	-1,37 (0,08)	138	2,72 (0,52)	-0,21 (0,08)	-1,15 [-1,36; -0,94]; < 0,001 Hedges' g: -1,04 [-1,27; -0,81]
Rhinorrhö (anterior/posterior) <sup>o</sup>	144	2,03 (0,76)	-1,25 (0,07)	137	1,98 (0,72)	-0,46 (0,07)	-0,79 [-0,96; -0,62]; < 0,001 Hedges' g: -0,73 [-0,96; -0,50]
VAS Rhinosinusitis <sup>o</sup>	138	8,24 (1,77)	-5,02 (0,25)	130	7,98 (2,22)	-1,79 (0,25)	-3,23 [-3,86; -2,61]; < 0,001 Hedges' g: -0,98 [-1,21; -0,74]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>f</sup>	137	63,76 (21,76)	14,65 (1,66)	131	63,89 (19,99)	3,15 (1,72)	11,51 [7,19; 15,83]; < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,81]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Studie Endpunkt	Dupilumab + Mometason		Placebo + Mometason		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)	149	125 (83,9)	150	138 (92,0)	–
SUEs	nicht verwertbar <sup>g</sup>				
Abbruch wegen UEs	nicht verwertbar <sup>g</sup>				

a RR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlungsarm, Asthma/NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten; für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.

b Geeignete Daten zu Einzelscores liegen für Responderanalysen nicht vor. Die MID von 8,9 Punkten ist ausschließlich für den Gesamtscore anwendbar und validiert. Die Einzelscores werden auf einer Skala von 0–5 erfasst.

c Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d MD, 95 %-KI sowie p-Wert aus einer ANCOVA für die Änderung zu Studienbeginn mit Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Asthma/NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte Operation und Region als Kovariaten; für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.





- e Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.
- f Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; positive Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.
- g Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MID: Minimal important Difference; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NC: nasale Kongestion/Obstruktion; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus WOCF: Worst Observation carried forward

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑ ↑	Verbesserung der Symptomatik, Vorteil bezüglich des Verlusts des Geruchssinns, Vorteil bei Rhinosinusitis, Vorteil bei nasaler Kongestion/Obstruktion, Vorteil bei Rhinorrhö (anterior/posterior) sowie Vorteil bezüglich des Gesundheitszustands.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt liegt kein Nachteil für Dupilumab vor.

#### Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑ ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓ ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

#### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann  
ca. 10 500 bis 12 600 Patienten

#### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent® (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. April 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf)

Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	19 058,35 €
intranasale Kortikosteroide	60,23 € – 240,90 €
Gesamt	19 118,58 € – 19 299,25 €



---

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
intranasale Kortikosteroide	60,23 € – 240,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. April 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. November 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dupilumab
- **Handelsname:** Dupixent®
- **Therapeutisches Gebiet:** Rhinosinusitis (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.03.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.03.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-505)

#### Modul 1

(PDF 383.32 kB)

#### Modul 2

(PDF 345.21 kB)

#### Modul 3

(PDF 1.14 MB)

#### Modul 4

(PDF 14.68 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4.84 MB)

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dupilumab (Dupixent®)

Dupixent ist angezeigt 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.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

02.03.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasen)  
Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), bei denen frühere Therapien mit systemischen Kortikosteroiden und/ oder eine Operation versagten oder bei denen eine derartige Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht geeignet ist

Für Patienten, für die eine medikamentöse Therapie in Frage kommt:

eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Stand der Information: Juni 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.03.2020 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 736,27 kB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2020
  - Mündliche Anhörung: 06.04.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2020 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155,50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.03.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2019-12-01-D-505*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.04.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

02.03.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasen  
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.04.2020 um 16:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Dupilumab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	23.03.2020
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.03.2020
AstraZeneca GmbH	23.03.2020
Prof. Dr. Bachert, Krefeld, Gent	22.03.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.03.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	23.03.2020
Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) e.V.	23.03.2020
Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde	23.03.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Garbe, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wolff, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Niemann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Zietze, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Scheumann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Jensen, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde						
Klimek, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	23. März 2020
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen Vorgangsnummer: 2019-12-01-D-505
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund und Inhalt der Stellungnahme</b></p> <p>Am 21.11.2019 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p>Dupixent® ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.</p> <p>Das Verfahren startete am 01.12.2019 (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-505). Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 02.03.2020 veröffentlicht (Berichtsnummer 890).</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden RCTs SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP gegenüber der zVT INCS untersuchen.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von Sanofi bezieht sich im allgemeinen Teil auf das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung von Patienten, die trotz Vortherapien und Erhaltungstherapie mit INCS weiterhin unter schwerer CRSwNP leiden.</p>	<p>Die einleitenden Aussagen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung hinsichtlich folgender Themen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</li> <li>2. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</li> <li>3. Kosten</li> </ol> <p><b>Erheblicher Zusatznutzen von Dupilumab für Patienten mit schwerer CRSwNP</b></p> <p><u>Symptomatik der CRSwNP</u></p> <p>Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen. CRSwNP ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein endoskopisch oder rhinoskopisch erkennbarer bilateraler Nasenpolypen in den Nasennebenhöhlen [1], die selbst nach chirurgischer Entfernung bei ca. 40 % der Patienten innerhalb von 18 Monaten erneut auftreten [2].</p> <p>CRSwNP-Patienten leiden unter Behinderung der Nasenatmung bedingt durch die Verstopfung der Nase (nasale Kongestion, NC), starkem Laufen der Nase (anteriorer Rhinorrhoe) sowie auch posteriorer Rhinorrhoe, Riechstörungen bis völligem Verlust des Geruchssinns und Gesichtsschmerz/-druck (zum Teil mit starken Kopfschmerzen) [1, 3]. Die Symptome können in Intensität und Dauer des Auftretens variieren. Schon per Definition haben CRSwNP-Patienten eine anhaltende Symptomatik für mehr als zwölf Wochen; Patienten mit einer unkontrollierten, schweren CRSwNP leiden an diesen Symptomen über Jahre bis Jahrzehnte [1, 4].</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 (jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 vor. Die Nutzenbewertung basiert einerseits auf den Ergebnissen zu Woche 24 (Metaanalyse) und andererseits auf den Auswertungen der Studie SINUS-52 zu Woche 52.</p> <p>Zusammenfassend liegen in der Kategorie Morbidität sowohl zu Woche 24, wie auch zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat vor. Unter Dupilumab + Mometasonfuroat zeigt sich gegenüber Placebo + Mometasonfuroat eine statistisch signifikante und im Ausmaß beträchtliche Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22) sowohl in der Metaanalyse zu Woche 24, als auch in der Studie SINUS-52 zu Woche 52. Des Weiteren liegen für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat für die Endpunkte „Verlust des</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Isoliert betrachtet mögen die Symptome der CRSwNP Außenstehenden zunächst banal erscheinen. In ihrer Kombination und aufgrund der Schwere sowie der langen Krankheitsdauer sind die krankheitsspezifischen Symptome für die betroffenen Patienten jedoch außerordentlich belastend und gehen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher [5]. So führt der Verlust des Geruchssinns zu einer gravierenden Einschränkung in der physiologischen Wahrnehmung der Umwelt, schränkt CRSwNP-Patienten in ihrem Alltag ein und kann sogar mit Depressionen verbunden sein [6].</p> <p><u>Charakteristika der schweren CRSwNP</u></p> <p>Bisher existiert in den relevanten Leitlinien keine einheitliche Klassifizierung der CRSwNP nach Schweregraden [1, 7].</p> <p>Eine schwere CRSwNP zeichnet sich durch endoskopisch deutlich sichtbare bilaterale Nasenpolypen und durch das Vorliegen schwerwiegender Symptome, wie nasaler Kongestion/Obstruktion (NC) und/oder Verlust des Geruchssinns aus, die trotz Vortherapie mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder Nasennebenhöhlen-OP (NNH-OP) nicht ausreichend kontrolliert werden können. Komorbiditäten, wie Asthma oder Analgetika-Intoleranz-Syndrom (NSAID-ERD), die bei einem Großteil der Patienten gemeinsam mit der CRSwNP auftreten, tragen außerdem zur Schwere der Erkrankung bei.</p> <p>In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde die Symptomlast der Patienten zu Baseline mittels folgender Scores erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22); Skala: 0 bis 110, wobei ein höherer Wert schwereren Symptomen entspricht</li> </ul>	<p>Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie für den „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ zu Woche 24 in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Vorteile vor; diese Effekte lassen sich als klinisch relevant einordnen und bestätigen sich zudem in der Auswertungen der SINUS-52-Studie jeweils in allen Endpunkten zu Woche 52.</p> <p>In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vorgelegt. Die Auswertungen des Symptomfragebogens SNOT-22 wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung in der Kategorie Morbidität berücksichtigt.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen kann bei der Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und Abbrüche wegen UE - auch unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Ereignissen – insgesamt davon ausgegangen werden, dass für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + Mometasonfuroat kein Nachteil abzuleiten ist.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 24 und zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, positive Effekte für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Diesen Morbiditätsvorteilen stehen keine Nachteile aus anderen Kategorien gegenüber.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Items des Symptomtagebuchs nasale Kongestion/Obstruktion (NC); Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe (anterior/posterior); Skala 0 (keine Symptome) bis 3 (starke Symptome)</li> <li>• Visuelle Analogskala (VAS) Rhinosinusitis; Skala: 0 (Symptome gar nicht belastend) bis 10 (Symptome sehr stark belastend)</li> <li>• University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT); Skala: 0 bis 40; wobei ein geringerer Wert eine stärkere Beeinträchtigung des Geruchssinns angibt</li> </ul> <p>Für die vorliegende Stellungnahme wurde ergänzend der Anteil der Patienten mit mindestens einem der o.g. schweren Symptome zu Baseline berechnet (siehe Tabelle 1). Dazu wurden publizierte Schwellenwerte für eine schwere Ausprägung der Symptome für den SNOT-22 (Score &gt; 50 [8]), die VAS Rhinosinusitis (Score &gt; 7 [9]) und den UPSIT (Score ≤ 18, entsprechend einer totalen Anosmie) sowie jeweils der Maximalwert von 3 für die einzelnen Items des Symptomtagebuchs zu Grunde gelegt.</p> <p>Selbst unter Annahme dieser strengen Kriterien, insbesondere für das Symptomtagebuch, ergibt sich in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 ein Anteil von 91,3 % (SINUS-24) bzw. 95,3 % (SINUS-52) der Patienten mit mindestens einem schweren Symptom zu Baseline (siehe Tabelle 1).</p> <p>Zusammen mit den im Dossier dargestellten Baselinecharakteristika zu Vortherapien, Komorbiditäten und Größe der Nasenpolypen, veranschaulicht die Symptomschwere die starke Betroffenheit der Patienten mit schwerer CRSwNP, die in der Studie erfasst sind.</p>	<p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Dupilumab als Add-On zu intranasalen Kortikosteoiden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien SINUS-24 und SINUS-52 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien (jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat).</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität jeweils als niedrig bewertet; eine Bewertung des Verzerrungspotentials für die nicht verwertbaren Daten zu Nebenwirkungen ist nicht möglich.</p> <p>Ungeachtet des niedrigen Verzerrungspotentials bestehen Unsicherheiten bezüglich der Eignung von Teilpopulationen der vorgelegten Studienpopulation für die Fragestellung der Nutzenbewertung. Nahezu alle Patienten erhielten während der Studie vorausgegangen 2 Jahre mindestens eine</p>

Tabelle 1: Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren Symptom<sup>c</sup> zu Baseline in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie	Dupilumab + INCS <sup>a,b</sup>	INCS <sup>a</sup>	Gesamt
<b>SINUS-24</b> Patienten mit ≥ 1 schwerem Symptom <sup>c</sup> n (%)	N=143 130 (90,9)	N=133 122 (91,7)	N=276 252 (91,3)
<b>SINUS-52</b> Patienten mit ≥ 1 schwerem Symptom <sup>c</sup> n (%)	N=295 286 (96,9)	N=153 141 (92,2)	N=448 427 (95,3)

a: Mometasonfuroat; b: für SINUS-52: gepoolte Dupilumab Q2- und Q2W/Q4W-Arme; c: SNOT-22 > 50 oder VAS Rhinosinusitis > 7 oder UPSIT-Score ≤ 18 oder NC = 3 oder Score für Verlust des Geruchssinns = 3 oder Score für Rhinorrhoe = 3 jeweils zu Baseline.

INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle 2 Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen

Das IQWiG stimmt in seiner Nutzenbewertung überein, dass „unter der Berücksichtigung der Vortherapien, der bestehenden Symptome sowie dem hohen Anteil an komorbiden Patientinnen und Patienten davon ausgegangen [wird], dass die Studienpopulationen der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind“ (Nutzenbewertung des IQWiG S. 21).

Die der Nutzenbewertung zugrunde liegende IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 sowie die Daten der Studie SINUS-52 zu Woche 52 zeigen über alle untersuchten patientenrelevanten Endpunkte hinweg eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen unter Dupilumab + INCS. Dies entspricht einer **nachhaltigen und gegenüber der zVT INCS bisher nicht**

Nasennebenhöhlenoperation und /oder eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erhielten und wiesen zu Randomisierung mindestens 2 seit 12 Wochen anhaltende mittelschwere bis schwere Rhinosinusitis-Symptome auf. Zusätzlich lag jedoch bei ca. 25 bis 30 % der eingeschlossenen Patienten als Komorbidität ein Analgetika-Intoleranzsyndrom (NSAID-ERD) vor. Es verbleiben insgesamt Bedenken, ob die Patienten mit NSAID-ERD im Vorfeld sowie auch im Rahmen der SINUS-Studien adäquat behandelt worden sind.

Insgesamt ergibt sich eine Einstufung der Aussagesicherheit als „Hinweis“.



Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</b> Bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil liegt gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein <b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b> von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT vor.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für Dupilumab + INCS zur Behandlung von Patienten mit schwerer, unzureichend kontrollierter CRSwNP liegt auf Basis der IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 sowie der Daten der Studie SINUS-52 zu Woche 52 ein <b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b> gegenüber der zVT INCS vor.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.60 – 61	<p><b>Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</b></p> <p><b><i>Endpunktübergreifende Aspekte</i></b></p> <p><i>Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens</i></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Zudem entspricht das Vorgehen des pU zur Quantifizierung des Ausmaßes der Ergebnisse von stetigen Daten nicht den Allgemeinen Methoden des IQWiG.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi</u></p> <p><i>Einordnung der Endpunkte zu Symptomen</i></p> <p>Die Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT im Dossier erfolgt gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV. Dazu wird die Schwere der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung berücksichtigt. Wie in Modul 4 des Dossiers beschrieben, sind die krankheitsspezifischen Symptome der CRSwNP, wie Behinderung der Nasenatmung, Verstopfung der Nase, starkes Laufen der Nase sowie Riechstörungen bis hin zum</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine unmittelbaren Auswirkungen auf die Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>völligen Verlust des Geruchssinns entsprechend dem hohen Leidensdruck der Patienten als schwer bzw. schwerwiegend einzuordnen. Nach § 5 Abs. 7 AM-NutzenV wird aus der unter Dupilumab + INCS erreichten weitgehenden und langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen eine nachhaltige und gegenüber der zVT INCS bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p><i>Quantifizierung des Zusatznutzens für stetige Endpunkte</i></p> <p>Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für stetige Endpunkte werden im Dossier, sofern möglich, ankerbasierte, validierte Responderschwellen herangezogen. Außerdem wird für alle stetigen Endpunkte bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt [10].</p> <p>Im Entwurf für die Allgemeinen Methoden Version 6.0 schlägt das IQWiG ebenfalls eine Vorgehensweise zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand von Hedges' g vor [11]. Die Schwellenwerte zur Bestimmung der Ausmaßkategorie für schwerwiegende Symptome orientieren sich nach Angaben des</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG an der im Dossier verwendeten Methodik von Cohen. Die vom IQWiG vorgeschlagene Schwellenwerte für die Kategorien „erheblich“ und „beträchtlich“ liegen dabei mit 0,6 bzw. 0,3 jeweils unterhalb der Schwellen für „große“ (0,8) bzw. „mittlere“ (0,5) Effekte nach Cohen.</p> <p>Zusammenfassend ist die im Dossier vorgenommene Beurteilung der Gruppenunterschiede für stetige Endpunkte konservativer als die vom IQWiG vorgeschlagene Methode. Selbst unter Verwendung dieser strengen Kriterien zeigt sich für die Mehrzahl der Endpunkte, darunter die mittels Symptomtagebuch berichteten Symptome Verlust des Geruchssinns und nasale Kongestion/Obstruktion (NC) sowie VAS Rhinosinusitis ein großer Effekt und damit eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Aus der unter Dupilumab + INCS erreichten großen Verbesserung wird ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der zVT INCS abgeleitet.</p> <p>Im Folgenden wird, sofern die Einschätzung des IQWiG von der im Dossier dargelegten Position abweicht, zur Einordnung in „schwere“ oder „nicht-schwere“ Symptome Stellung genommen. Dies betrifft die Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• SNOT-22</li><li>• Nasale Kongestion/Obstruktion (NC)</li></ul>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anschließend wird für die folgenden vom IQWiG nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte Stellung zu Patientenrelevanz und Ausmaß des Zusatznutzens genommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung von Notfalltherapie</li> <li>• UPSIT</li> <li>• Verlust des Geschmackssinns</li> </ul>	
S.38 – 39	<p><b><u>SNOT-22</u></b>  <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u>  <i>„Für den Endpunkt SNOT-22-Gesamtscore liegen keine Informationen zu einem Schwellenwert vor, anhand dessen die Schwere der durch den SNOT-22 erhobenen Symptome zu Studienbeginn als schwerwiegend oder schwer eingeschätzt werden kann. Daher wird der Endpunkt SNOT-22 in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi</u>            Beim 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) handelt es sich um einen validierten, patientenberichteten Fragebogen zur Erhebung rhinosinuitisspezifischer Symptome sowie den Auswirkungen der Erkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Gesamtscore des SNOT-22 reicht von 0 bis 110,</p>	<p><i>SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis; hier: Verbesserung von <math>\geq 8,9</math> Punkten im SNOT-22 Gesamtscore)</i></p> <p>In den beiden SINUS-Studien erfolgte die Erhebung der Symptomatik und sozialer/emotionaler Konsequenzen der</p>

<p>wobei ein niedrigerer Wert einem besseren Gesundheitszustand bzw. einer krankheitsspezifischen besseren Lebensqualität entspricht [12].</p> <p>Wie in Modul 4 des Dossiers beschrieben, sind die mit Hilfe des SNOT-22 erhobenen CRS-spezifischen Symptome entsprechend des hohen Leidensdrucks der Patienten im Anwendungsgebiet aus Sicht von Sanofi als schwer bzw. schwerwiegend einzuschätzen.</p> <p>Darüber hinaus existieren in der Literatur Schwellenwerte zur Bestimmung der Symptomschwere der CRS mit Hilfe des SNOT-22. So kann der SNOT-22 Gesamtscore gemäß einer Validierungsstudie von Toma et al. mit CRS-Patienten in „mild“ (<b>Score von 8 bis 20</b>) „mittelschwer“ (<b>&gt; 20 bis 50</b>) und „schwer“ (<b>&gt; 50 bis 110</b>) stratifiziert werden [8].</p> <p>Im kürzlich veröffentlichten European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps (EPOS 2020) wird ein SNOT-22-Gesamtscore von <math>\geq 40</math> Punkten als eines der Kriterien für die Feststellung der Indikation einer Biologika-Therapie genannt [7]. Laut Therapieschema des EPOS 2020 ist die Biologika-Therapie eine der letzten Therapieoptionen, wenn trotz NNH-OP und ggf. SCS-Therapie (als ein weiteres Kriterium) Symptome einer schweren CRSwNP vorliegen. Unter Berücksichtigung des kürzlich veröffentlichten EPOS-Papers, könnte daher sogar der dort angegebene Schwellenwert von <math>\geq 40</math> Punkten im SNOT-22-Gesamtscore zur Abgrenzung einer schweren bzw. schwerwiegenden CRSwNP-Symptomatik/-Einschränkung der Lebensqualität herangezogen werden.</p> <p>In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wiesen jeweils zwischen 60 und 70 % der Patienten (62,3 % in SINUS-24 bzw. 69,8 % in SINUS-52) zu Baseline einen SNOT-22 Gesamtscore <math>\geq 40</math> auf. Bei etwa der Hälfte der Patienten (46,3 % in SINUS-24 bzw. 51,1 % in SINUS-52) lag ein SNOT-22 Score <math>&gt; 50</math> vor (siehe Tabelle 2 und 3). Auch nach dem Vorgehen des IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung, die Endpunkte zur Symptomatik entsprechend</p>	<p>Rhinosinusitis mithilfe des SNOT-22. Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen mit 22 Einzelfragen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet und aus den Einzelscores je Frage ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen. Da mit diesem Fragebogen vor allem Beeinträchtigungen durch Symptome (z. B. verstopfte Nase, laufende Nase, postnasale Sekretion, verminderter Geruchs- / Geschmackssinn) erhoben werden, wird der Fragebogen der Morbidität zugeordnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die präspezifizierte Operationalisierung über den Anteil der Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung von <math>\geq 8,9</math> Punkten im Gesamtscore eingeschlossen.</p> <p>Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um <math>\geq 8,9</math> Punkte in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat.</p> <p>Dieser statistisch signifikante, beträchtliche Vorteil für Dupilumab als Add On zu Mometasonfuroat bleibt zu Woche 52 (Studie SINUS-52) in einer vergleichbaren Größenordnung erhalten.</p>
---	---

der Werte zu Studienbeginn den Kategorien „schwer“ oder „nicht schwer“ zuzuordnen, fällt der SNOT-22 damit in die Kategorie „schwer“.

Wie im allgemeinen Teil der vorliegenden Stellungnahme erläutert, ist der SNOT-22 nur einer der Scores, die zeigen, dass in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 Patienten mit schwerer CRSwNP eingeschlossen wurden. Selbst unter Annahme strenger Kriterien zur Abgrenzung schwerer Symptome, insbesondere für das Symptomtagebuch, ergibt sich in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 ein Anteil von 91,3 % (SINUS-24) bzw. 95,3 % (SINUS-52) der Patienten mit mindestens einem schweren Symptom zu Baseline (siehe Tabelle 1).

*Tabelle 2: SNOT-22-Gesamtscore zu Baseline in der Studie SINUS-24 (Skala 0-110)*

Studie	SINUS-24		
	Dupilumab + INCS <sup>a</sup>	INCS <sup>a</sup>	Gesamt
<b>N</b>	143	133	276
<b>SNOT-22-Gesamt-Score n (%)</b>	N=137	N=131	N=268
≥ 40	82 (59,9)	85 (64,9)	167 (62,3)
> 50	60 (43,8)	64 (48,9)	124 (46,3)
a: Mometasonfuroat: INCS: Intranasale Kortikosteroide			

*Tabelle 3: SNOT-22-Gesamtscore zu Baseline in der Studie SINUS-52 (Skala 0-110)*

Studie	SINUS-52		
	Dupilumab + INCS <sup>a,b</sup>	INCS <sup>a</sup>	Gesamt
<b>N</b>	295	153	448

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="293 528 1169 820"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 528 524 628">SNOT-22-Gesamt-Score n (%)</th> <th data-bbox="524 528 736 628">N=292</th> <th data-bbox="736 528 949 628">N=152</th> <th data-bbox="949 528 1169 628">N=444</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 628 524 676">≥ 40</td> <td data-bbox="524 628 736 676">203 (69,5)</td> <td data-bbox="736 628 949 676">107 (70,4)</td> <td data-bbox="949 628 1169 676">310 (69,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 676 524 724">&gt; 50</td> <td data-bbox="524 676 736 724">147 (50,3)</td> <td data-bbox="736 676 949 724">80 (52,6)</td> <td data-bbox="949 676 1169 724">227 (51,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 724 1169 820">a: Mometasonfuroat: INCS: Intranasale Kortikosteroide; b: Gepoolte Dupilumab Q2- und Q2W/Q4W-Arme; Q2W: Einmal alle 2 Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen</p> <p data-bbox="293 884 1169 1169"><u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die mittels SNOT-22 erhobenen krankheitsspezifischen Symptome und damit die Veränderung im SNOT-22-Gesamtscore sind aufgrund des besonders hohen Leidensdrucks von Patienten mit CRSwNP aus Sicht von Sanofi der Endpunktkategorie schwere bzw. schwerwiegende Symptome zuzuordnen. Die unter anderem mittels SNOT-22 gemessenen, schwer ausgeprägten Symptome der Studienpopulation zu Baseline bestätigen diese Einschätzung.</p>	SNOT-22-Gesamt-Score n (%)	N=292	N=152	N=444	≥ 40	203 (69,5)	107 (70,4)	310 (69,8)	> 50	147 (50,3)	80 (52,6)	227 (51,1)	
SNOT-22-Gesamt-Score n (%)	N=292	N=152	N=444											
≥ 40	203 (69,5)	107 (70,4)	310 (69,8)											
> 50	147 (50,3)	80 (52,6)	227 (51,1)											



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.39	<p><b><i>Nasale Kongestion/Obstruktion</i></b></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Der Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da mehr als die Hälfte der in die Studien SINUS-24 und SINUS-52 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keine starken Symptome (Score &lt; 3; siehe auch Tabelle 8) aufweisen.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi</u></p> <p>Die nasale Kongestion/Obstruktion (NC) geht mit einer deutlichen Behinderung der Nasenatmung einher, was u.a. mit einer Beeinträchtigung der Schlafqualität durch häufiges nächtliches Erwachen assoziiert ist. Die NC ist demnach ein schweres bzw. schwerwiegendes Symptom der CRSwNP, das von den Patienten direkt wahrgenommen wird und sie in ihrem Alltag einschränkt. In einer Kohortenstudie mit 212 CRSwNP-Patienten wurde gezeigt, dass diese Patienten ein gegenüber der Kontrollgruppe doppelt so hohes Risiko für Schlafstörungen haben [5]. Der Anteil der Patienten, die Symptome berichteten, war für alle abgefragten Aspekte der Schlafstörung (Probleme beim Einschlafen, häufiges nächtliches Aufwachen, frühes Erwachen, ineffizienter Schlaf, Gefühl von Schlafmangel und Schnarchen) in der CRSwNP-Gruppe jeweils signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die CRSwNP-Symptome,</p>	<p><i>Nasale Kongestion / Obstruktion</i></p> <p>Die nasale Kongestion/Obstruktion stellt in der vorliegenden Indikation ein patientenrelevantes Symptom der Erkrankung dar. Die Erhebung der Schwere dieses Symptoms erfolgte in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 einmal täglich morgens patientenberichtet mittels elektronischem Symptomtagebuch; jedes Symptom wurde auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (starke Symptome) unter Berücksichtigung der zurückliegenden 24 Stunden bewertet. Die vorgelegten Auswertungen auf Basis von nicht-präspezifizierten MIDs konnten nicht berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>darunter die genannten Schlafstörungen, wirken sich dabei nachweislich auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. So zeigten sich in allen 8 Domänen des SF-36 signifikante Unterschiede zwischen den CRSwNP-Patienten und der Kontrollgruppe [5].</p> <p>In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde die NC-Symptomatik von den Patienten einmal täglich morgens auf einer Skala von 0 bis 3 in Bezug auf die zurückliegenden 24 Stunden berichtet (0 = keine Symptome; 1 = leichte Symptome; 2 = mäßige Symptome; 3 = starke Symptome). Eine Beeinträchtigung zwischen 2 und 3 ist eine für den Patienten deutlich spürbare Verschlechterung der Nasenatmung. Der NC-Score eines Patienten zu Baseline wird als Mittelwert aus mindestens vier Werten, die innerhalb von 7 Tagen berichtet wurden, bestimmt. In beiden Studien liegt der mediane NC zu Baseline mit 2,14 (SINUS-24) bzw. 2,46 (SINUS-52) und somit zwischen 2 und 3. Die vom IQWiG getroffene Annahme, dass Patienten nur bei Vorliegen des <i>Maximalwerts</i> von 3 starke Symptome aufweisen sollen, ist daher aus Sicht von Sanofi nicht nachvollziehbar.</p> <p>Bei der vom IQWiG in der Nutzenbewertung vorgenommenen Einordnung der patientenberichteten Symptome in die Kategorien „schwer“ und „nicht schwer“ anhand der Baselinecharakteristika, sollte außerdem die lange Krankheitsdauer der Patienten zu Studienbeginn mit einem Median von 9,53 Jahren (SINUS-24) bzw. 8,21 (SINUS-52) berücksichtigt werden. Bei Symptomen, die über einen so langen Zeitraum bestehen, ist davon auszugehen, dass bei</p>	<p>Für den Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion zeigt sich in der Metaanalyse der SINUS-Studien zu Woche 24 auf Basis der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter, Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.</p> <p>Der Effekt zugunsten von Dupilumab als Add On zu Mometasonfuroat bestätigt sich auch in der ergänzenden Analyse der SINUS-52-Studie zu Woche 52.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Patienten ein Gewöhnungseffekt eintritt und die berichtete Symptomstärke daher unterschätzt ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Der Endpunkt nasale Kongestion/Obstruktion ist aus Sicht von Sanofi der Kategorie schwere bzw. schwerwiegende Symptome zuzuordnen.</p>	
S.56	<p><b><i>Vermeidung von Notfalltherapie</i></b></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Notfallbehandlung (kurzzeitige Therapie mit systemischen Kortikosteroiden, Nasennebenhöhlenoperation): nicht eingeschlossen [...]</i></p> <p><i>Symptome, die zum Einsatz einer Notfallbehandlung führen, sind patientenrelevant und werden in der vorliegenden Bewertung bereits über Veränderungen in der Symptomatik mittels anderer Nutzenendpunkte abgebildet. Hinzu kommt, dass in den Studien teilweise die Ergebnisse der Bildgebungsverfahren berücksichtigt wurden, um eine Indikation für eine Notfallbehandlung festzustellen. Wie bereits beschrieben sind diese nicht per se patientenrelevant, da der Zusammenhang zur Symptomatik nicht zwingend besteht. Außerdem wurden Komplikationen, die möglicherweise nach einer Nasennebenhöhlenoperation auftraten, in den Studien nicht erfasst,</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>da Patientinnen und Patienten nach einer Nasennebenhöhlenoperation nicht weiter beobachtet wurden.</i></p> <p><i>Der Endpunkt Notfallbehandlung wird daher in der vorliegenden Situation nicht berücksichtigt.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi</u></p> <p>Bei den beiden Einzelkomponenten Vermeidung von SCS sowie Vermeidung von NNH-OP und damit auch dem kombinierten Endpunkt Vermeidung von Notfalltherapie, definiert als SCS oder NNH-OP, handelt es sich wie in Modul 4 des Dossiers beschrieben, um patientenrelevante Endpunkte. Beide Interventionen gehen mit Nebenwirkungen bzw. Komplikationen einher, die in der Literatur hinreichend beschrieben sind. So kann der Einsatz von SCS unter anderem mit Diabetes mellitus, Osteoporose, Bluthochdruck, Gewichtszunahme, Hautveränderungen, Stimmungsschwankungen, Schlafproblemen, Glaukom sowie dem Cushing-Syndrom einhergehen. Jede Gabe von SCS kann unabhängig von Dauer und Dosis zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen führen [13]</p> <p>In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 erfolgte die Indikationsstellung für eine kurzzeitige SCS-Therapie oder eine NNH-OP durch den Prüfarzt und basierend auf der Verschlechterung von Anzeichen und Symptomen. NNH-OPs können mit einem Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie dem Austreten von</p>	<p>Zusammenfassend liegen in der Kategorie Morbidität sowohl zu Woche 24, wie auch zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat vor. Für die Nutzenbewertung wurden in dieser Kategorie die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cerebrospinalflüssigkeit, Verletzungen der inneren Halsschlagader, Meningitis, Blutungen sowie Verletzungen des Sehnervs oder des Auges einhergehen [14-16]. Weniger schwere aber häufig auftretende Komplikationen sind Blutungen, die postoperativ von etwa 40 % der Patienten berichtet werden [15] sowie Schmerzen [14, 15]. Ein weiterer Nachteil der NNH-OPs ist die hohe Rezidivrate [2].</p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist daher die <b>Vermeidung sowohl einer SCS-Therapie als auch einer NNH-OP</b> auch ohne gleichzeitige Erfassung der auftretenden Komplikationen direkt patientenrelevant.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Sowohl bei der Vermeidung von SCS als auch der Vermeidung einer NNH-OP und damit auch bei dem kombinierten Endpunkt Vermeidung von Notfalltherapie (SCS oder NNH-OP) handelt es sich aus Sicht von Sanofi um patientenrelevante Endpunkte, die in der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab entsprechend gewürdigt werden sollten.</p> <p>In der IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 zeigen sich sowohl für die Einzelkomponenten als auch für den kombinierten Endpunkt signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dupilumab + INCS:</p> <p><i>Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund und/oder NNH-OP</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hazard Ratio [95 % KI]: 0,258 [0,173; 0,386]; p-Wert: &lt; 0,0001</p> <p><i>Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund</i></p> <p>Hazard Ratio [95 % KI]: 0,274 [0,181; 0,413]; p-Wert: &lt; 0,0001</p> <p><i>Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen</i></p> <p>Hazard Ratio [95 % KI]: 0,129 [0,067; 0,25]; p-Wert: &lt; 0,0001</p> <p><i>Zeit bis zur ersten NNH-OP</i></p> <p>Hazard Ratio [95 % KI]: 0,236 [0,085; 0,654]; p-Wert: 0,0055</p> <p>Aus den Ergebnissen für die Endpunkte zur Vermeidung von Notfalltherapie ergibt sich insgesamt ein <b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b> von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT INCS.</p>	
S.53	<p><b><i>UPSIT</i></b></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„UPSIT: nicht eingeschlossen [...]</i></p> <p><i>Die Ergebnisse des Riechvermögens anhand des UPSIT werden in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass eine Beurteilung der Beeinträchtigung durch Verlust des Geruchssinns durch die Patientin oder den Patienten</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>mittels Symptomtagebuch oder SNOT-22 die Symptomatik und ihre Auswirkung besser abbildet als ein aus Ergebnissen der Riechtests mit einzelnen Duftstoffen zusammengesetzter Score des UPSIT. Anstatt des UPSIT wird die Erhebung des Verlusts des Geruchssinns mittels Symptomtagebuch und des SNOT-22 herangezogen.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi</u></p> <p>Bei der Verschlechterung bzw. dem Verlust des Geruchssinns handelt es sich um ein schweres bzw. schwerwiegendes Symptom, das in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zum einen mittels Symptomtagebuch und zum anderen mittels 40-Item University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) erhoben wurde.</p> <p>Der UPSIT ist ein olfaktorischer Test zur quantitativen Bestimmung des Riechvermögens. Der Proband wird gebeten insgesamt 40 Duftstoffe einem von jeweils vier zur Auswahl stehenden Begriffen zuzuordnen [17]. Daraus ergibt sich ein Score von 0 bis maximal 40 möglichen richtigen Antworten, wobei ein geringer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung der Riechfähigkeit entspricht. 35–40 Punkte entsprechen einem normalen Riechvermögen (Normosmie), 31–35 Punkte einer leichten Hyposmie, 26–30 Punkte einer mittelschweren Hyposmie, 19–25 Punkte einer schweren Hyposmie und 0–18 Punkte einem kompletten Verlust des Riechvermögens (Anosmie).</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der UPSIT wurde seit seiner Entwicklung in den 1980er Jahren nach Angaben des Entwicklers weltweit von knapp einer Million Personen durchgeführt und ist damit ein international sehr gut etabliertes Instrument. Der UPSIT erfüllt damit auch nach den Allgemeinen Methoden des IQWiG die Voraussetzung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für patientenberichtete Endpunkte, wonach ein validiertes bzw. etabliertes Instrument verwendet werden soll [18].</p> <p>Aus Sicht von Sanofi bilden die beiden Endpunkte Symptomtagebuch des Patienten und UPSIT unterschiedliche patientenrelevante Aspekte der Beeinträchtigung des Geruchssinns ab. Während im Symptomtagebuch die tägliche Beeinträchtigung durch den Patienten erfasst wird, lässt sich mit Hilfe des UPSIT-Scores eine Aussage zum absoluten Riechvermögen (Normosmie, leichte Hyposmie, mittelschwere Hyposmie, schwere Hyposmie, totale Anosmie) treffen [19].</p> <p>Laut aktuellem EPOS-Paper 2020 ist die Anosmie eines der Kriterien zur Indikationsstellung für eine Biologika-Therapie [7]. In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wiesen 74 % bzw. 77 % der Patienten zu Baseline einen UPSIT-Score <math>\leq 18</math> und damit totale Anosmie auf.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 zeigen, dass unter Therapie mit Dupilumab 66 % der</p>	



Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit Anosmie zu Baseline (UPSIT-Score <math>\leq 18</math>) mindestens ein geringes Riechvermögen (UPSIT-Score von <math>&gt; 18</math>) wiedererlangten. In der Kontrollgruppe erreichten hingegen nur etwa 9 % der Patienten mit Anosmie zu Baseline dieses Kriterium.</p> <p>Der SNOT-22 bildet als komplexer, krankheitsspezifischer Fragebogen das gesamte Spektrum der CRSwNP ab. Die einzelnen Fragen nach Symptomen wie dem Geruchssinn ersetzen jedoch nicht die Erhebung dieser Symptome mittels spezifischer Instrumente, wie des UPSIT. Daher sollten sowohl der SNOT-22 als auch die symptom-spezifischen Instrumente in die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab eingehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Der mittels UPSIT erhobene Verlust des Geruchssinns ist ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie schwere bzw. schwerwiegende Symptome und sollte in der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab entsprechend gewürdigt werden.</p> <p>Aus den in der IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 gezeigten statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten von Dupilumab + INCS für die Veränderung des UPSIT-Scores</p> <p>Hedges' g [95 % KI]: 1,373 [1,219; 1,527]</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie dem Anteil der Patienten mit Anosmie (UPSIT ≤ 18) zu Baseline, die zu Woche 24 keine Anosmie mehr aufwiesen (UPSIT &gt; 18)</p> <p>Risk Ratio [95 % KI]: 7,218 [4,713; 11,056]; p-Wert: &lt; 0,0001).</p> <p>ergibt sich ein <b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b> von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT INCS.</p>	
	<p><b><i>Verlust des Geschmackssinns</i></b>  <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u>  <i>„Verlust des Geschmackssinns: nicht eingeschlossen [...]</i>  <i>Darüber hinaus liegen im Dossier des pU insgesamt keine ausreichenden Angaben zur Operationalisierung dieses Endpunkts vor. Insbesondere ist den vorliegenden Unterlagen nicht zu entnehmen, welche Frage zur Erhebung des Endpunkts zugrunde lag bzw. auf welchen zurückliegenden Zeitraum sich die Einschätzung der Patientinnen und Patienten beziehen sollte. Daher ist unklar, ob die gestellte Frage geeignet ist, den Verlust des Geschmackssinns abzubilden. Der Endpunkt Verlust des Geschmackssinns wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</i>  <u>Position von Sanofi</u></p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Verlust des Geschmackssinns wurde von den Patienten bei den Besuchen im Studienzentrum berichtet. Die entsprechende Frage im elektronischen Patiententagebuch lautete: „Bewerten Sie bitte wie stark Ihr Geschmackssinn gestört ist?“. Folgende Antworten standen zur Auswahl:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>0 = überhaupt nicht</li><li>1 = leicht</li><li>2 = mäßig</li><li>3 = stark</li></ul> <p>Die Erhebung des Endpunkts Verlust des Geschmackssinns, erfolgte demnach abgesehen von der Häufigkeit der Erhebung, analog zum Symptomtagebuch direkt durch den Patienten selbst.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Bei der mittels Patiententagebuch gemessenen Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, der in der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT entsprechend gewürdigt werden sollte.</p> <p>Aus dem in der IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 gezeigten statistisch signifikanten und</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS für die Verbesserung des Geschmackssinns</p> <p>Hedges' g [95 % KI]: -0,890 [-1,045; -0,735]</p> <p>ergibt sich ein <b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b> von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT INCS.</p>	
	<p><b>Gesamtfazit zur Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</b></p> <p>Wie in Modul 4 des Dossiers dargelegt, ergibt sich in der Gesamtabwägung aus der unter Dupilumab erzielten langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne der AM NutzenV. Bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil wird somit ein <b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b> gegenüber der zVT abgeleitet.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, liegt für Dupilumab als Add-On zu intranasalen Kortikosteoiden ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Mometasonfuroat vor.</p>
S. 32	<p><b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p>„Abweichend von allen anderen Endpunkten erfolgte die Auswahl der spezifischen UEs auf Grundlage der Einzelstudien, weil der pU für die Studie SINUS-52 keine vollständige Aufstellung zu häufigen UEs auf der SOC- und PT-Ebene für den relevanten Zeitraum von Woche</p>	<p><i>UE, SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>In den vorgelegten Auswertungen der SINUS-Studien zu UE sind auch Ereignisse vorhanden, die sowohl der Kategorie Nebenwirkung als auch der Symptomatik der Erkrankung (Morbidität) zugeordnet werden können. Da dies einen großen Anteil der Patienten betrifft, sind die Daten zu den UE für die Ableitung des Zusatznutzens nicht</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>24 vorgelegt hat. Es liegen ausschließlich entsprechende Daten zu Woche 52“</i></p> <p><u>Position von Sanofi</u></p> <p>Im Dossier erfolgt die Darstellung von unerwünschten Ereignissen mit einem Unterschied <math>\geq 5\%</math> zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT. Die entsprechenden Ergebnisse für die Studie SINUS-52 zu Woche 24 finden sich in Tabelle 4-77 auf S. 256 von Modul 4.</p>	<p>verwertbar. Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE liegen analog sowohl aus Studie SINUS-24 als auch aus Studie SINUS-52 jeweils keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Bei den Patienten, bei denen SUE aufgetreten sind, ist aus den vollständigen Auflistungen der SUEs auf SOC-/PT-Ebene in den jeweiligen Studienberichten ersichtlich, dass mehrheitlich nur ein Ereignis pro Patientin oder Patient aufgetreten ist. Für UE, die zum Therapieabbruch führen, wird in der Regel ebenfalls ein Ereignis pro Patient erfasst. Wenn man von den Gesamtraten der SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, jeweils die Patienten mit Ereignis, das auch der Symptomatik zugeordnet werden kann, abzieht, zeigen sich für Dupilumab als Add-on zur Erhaltungstherapie mit Mometasonfuroat weiterhin keine erhöhten Raten an SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, im Vergleich zu einer Therapie mit Mometasonfuroat alleine.</p>
S.58	<p><b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„In den Studienunterlagen waren zusätzlich zu den genannten Ereignissen auch weitere UEs als UEs vom besonderen Interesse definiert. Die Einschränkung auf die dargestellten UEs begründet der pU nicht.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi</u></p> <p>In Modul 4 des Dokuments werden entgegen der Einschätzung des IQWiG alle in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) definierten Ereignisse deskriptiv dargestellt. Da in den beiden Studien keine UESI mit einem Unterschied <math>\geq 5\%</math> zwischen den Behandlungsgruppen auftraten wurde von der detaillierten Darstellung der Ergebnisse abgesehen.</p>	<p>Insgesamt kann bei der Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und Abbrüche wegen UE - auch unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Ereignissen - davon ausgegangen werden, dass für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat kein Nachteil abzuleiten ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 64 – 65	<p><b>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</b>  <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u>  <i>„Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch zu einem großen Teil nachvollziehbar [...]. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi</u>  Die für die Analyse von GKV-Routinedaten definierten Aufgreifkriterien wurden so gewählt, dass sie das Anwendungsgebiet von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, bestmöglich abbilden.</p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die in Modul 3 des Dossiers angegebene Anzahl von 10.500–12.572 Patienten in der GKV-Zielpopulation daher plausibel und stellt die beste verfügbare Datenbasis dar. Eventuelle Unsicherheiten bestehen in beide Richtungen und werden durch die Angabe einer Spanne berücksichtigt.</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer sich einerseits auf Patienten mit bereits erfolgter Verordnung von INCS beschränkt und andererseits einen zeitlichen Abstand von 4 Quartalen zwischen der letzten dokumentierten Diagnose und einer vorherigen Nasennebenhöhlenoperation zu Grunde legt. Es liegt in der Gesamtschau eine Unterschätzung vor.</p>
S.67 – 68	<p><b>Kosten</b>  <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u>  Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Nasennebenhöhlenoperationen und systemische Kortikosteroide an, deren Kosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich sind. Diese Leistungen ergeben sich jedoch nicht auf Basis der Fachinformationen. Den Fachinformationen sind keine regelhaften Unterschiede zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi</u></p> <p>Wie in Modul 3 des Dossiers erläutert, ist basierend auf der in der IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 gezeigten, statistisch signifikante Verringerung sowohl der Notwendigkeit einer SCS-Therapie als auch einer NNH-OP davon auszugehen, dass sich die Inanspruchnahme von SCS und NNH-OP zwischen der Behandlung mit Dupilumab + INCS und der Behandlung mit INCS regelhaft unterscheidet. Zur Darstellung dieses Sachverhaltes sind die Kosten der Bedarfstherapie im Rahmen der zusätzlichen GKV-Leistungen als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen.</p>	<p>Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017): Rhinosinusitis S2k-Leitlinie.
2. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL (2017): Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope*; 127(3):550-5.
3. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J (2018): Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 141(5):1543-51.
4. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. (2019): Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* (London, England);
5. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, et al. (2005): Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life. *The Journal of laryngology and otology*; 119(7):543-9.
6. Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A (2011): Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta oto-laryngologica*; 131(8):826-32.
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. (2020): European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*; 58(Suppl S29):1-464.
8. Toma S, Hopkins C (2016): Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*; 54(2):129-33.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. (2012): EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*; 50(1):1-12.
10. Cohen J (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
11. IQWiG (2019): *Allgemeine Methoden Entwurf für Version 6.0 vom 05.12.2019*. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf>.
12. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP (2009): Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*; 34(5):447-54.
13. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M (2018): Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 141(1):110-6.e7.
14. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P (2006): Endoscopic Sinus Surgery for the Excision of Nasal Polyps: A Systematic Review of Safety and Effectiveness. *American Journal of Rhinology*; 20(5):506-19.
15. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. (2006): The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis.



Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery; 31(5):390-8.

16. Al-Mujaini A, Wali U, Al-Khabori M (2009): Functional endoscopic sinus surgery: indications and complications in the ophthalmic field. Oman Med J; 24(2):70-80.
17. Doty RL, Shaman P, Dann M (1984): Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiology & behavior; 32(3):489-502.
18. IQWiG (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: <http://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
19. Doty RL (2015): Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery; 1(1):28-33.

## 5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	23.03.2020
Stellungnahme zu	Dupilumab // Dupixent Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.03.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet der Chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt (u.a. Flutide Nasal, Avamys) und mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen</p>
<p><b>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</b></p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Dupilumab wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen.</p> <p>Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen. Aus Sicht von GSK können betroffene Patienten bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Zum <b>Endpunkt Notfallbehandlung</b> schreibt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung auf Seite 56:</p> <p><i>„Symptome, die zum Einsatz einer Notfallbehandlung führen, sind patientenrelevant und werden in der vorliegenden Bewertung bereits über Veränderungen in der Symptomatik mittels anderer Nutzenendpunkte abgebildet. Hinzu kommt, dass in den Studien teilweise die Ergebnisse der Bildgebungsverfahren berücksichtigt wurden, um eine Indikation für eine Notfallbehandlung festzustellen. Wie bereits beschrieben sind diese nicht per se patientenrelevant, da der Zusammenhang zur Symptomatik nicht zwingend besteht [12]. Außerdem wurden Komplikationen, die möglicherweise nach einer Nasennebenhöhlenoperation auftraten, in den Studien nicht erfasst, da Patientinnen und Patienten nach einer Nasennebenhöhlenoperation nicht weiter beobachtet wurden. Der Endpunkt Notfallbehandlung wird daher in der vorliegenden Situation nicht berücksichtigt.“ [1].</i></p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von GSK sind nicht nur die Symptome, die zum Einsatz einer Notfallbehandlung führen, sondern auch die Notfallbehandlung selbst, patientenrelevant.</p> <p>Der pU stellt in seinem Dossier zu diesem Endpunkt sowohl Auswertungen für den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden als auch den Einsatz einer Nasennebenhöhlenoperation dar. Hierbei zeigten sich für alle dargestellten Auswertungen signifikante Effekte zum Vorteil von Dupilumab. Das ist insofern von Bedeutung, als dass der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden mit erheblichen Risiken verbunden ist und schwere Nebenwirkungen hervorrufen kann. Dabei ist auch die kurzfristige Gabe mit unerwünschten Ereignissen, wie Sepsen, venösen Thromboembolien und Knochenbrüchen assoziiert [2]. Nasennebenhöhlenoperationen können schwerwiegende Komplikationen wie das Austreten von Cerebrospinalflüssigkeit, Verletzungen der inneren Halsschlagader, Meningitis und Blutungen, die eine Transfusion erforderlich machen, nach sich ziehen [3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht von GSK ist der Endpunkt Notfallbehandlung als patientenrelevant anzusehen und somit für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der <b>Endpunkt UPSIT</b> (University of Pennsylvania Smell Identification Test) stellt einen olfaktorischen Test über 40 Duftstoffe zur quantitativen Bestimmung des Riechvermögens dar [4].</p> <p>Eine Verschlechterung bzw. der Verlust des Riechvermögens ist ein Leitsymptom der CRSwNP [5]. Riechstörungen sind per se patientenrelevant.</p> <p>Beim UPSIT handelt es sich um einen über Jahre sehr gut etablierten Test, der sich durch eine hohe Sensitivität und eine hohe Test-Retest-Reliabilität auszeichnet [6]. Auch wenn das Instrument nicht in der vorliegenden Zielpopulation validiert worden ist, sprechen keine Gründe gegen eine Übertragbarkeit der Validierung auf Patienten mit CRSwNP.</p> <p>Das IQWiG lehnt die Berücksichtigung dieses Endpunkts jedoch mit folgender Begründung ab:</p>	Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Es wird davon ausgegangen, dass eine Beurteilung der Beeinträchtigung durch Verlust des Geruchssinns durch die Patientin oder den Patienten mittels Symptomtagebuch oder SNOT-22 die Symptomatik und ihre Auswirkung besser abbildet als ein aus Ergebnissen der Riechtests mit einzelnen Duftstoffen zusammengesetzter Score des UPSIT. Anstatt des UPSIT wird die Erhebung des Verlusts des Geruchssinns mittels Symptomtagebuch und des SNOT-22 herangezogen.“ [1]</p> <p>Diese Ansicht wird nicht weiter begründet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von GSK ist der Endpunkt UPSIT als patientenrelevant anzusehen und somit für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	



## Literaturverzeichnis

- 1 IQWiG Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Dupilumab im Anwendungsgebiet chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen vom 27.02.2020 - IQWiG-Berichte – Nr. 890. Online verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3458/2019-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab\\_D-505.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3458/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-505.pdf) (Zugriff 20.03.2020).
- 2 Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. (2017): Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*; 357:j1415.
- 3 Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P (2006): Endoscopic Sinus Surgery for the Excision of Nasal Polyps: A Systematic Review of Safety and Effectiveness. *American Journal of Rhinology*; 20(5):506-19.
- 4 Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984; 32(3): 489-502.
- 5 Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. (2012): EPOS 2012: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. A summary for Otorhinolaryngologists. *Rhinology*; 50(1):1-12.
- 6 Doty RL (2015): Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*; 1(1):28-33.

### 5.3 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23. März 2020
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 02.03.2020 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) nehmen. [1]</p> <p>Dupilumab ist „angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP<sup>4</sup>, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“. [2]</p> <p>AstraZeneca ist mit einem Portfolio an Produkten im Bereich Atemwegstherapien in Deutschland vertreten. Zudem strebt AstraZeneca die Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes eines bereits zugelassenen Produktes bei schwerer CRSwNP an und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

---

<sup>4</sup> Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22	<p><u>Abschnitt 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen –</u>  <u>2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte:</u>                      Das IQWiG schließt folgende patientenrelevante Endpunkte der Kategorie „Morbidity“ in die vorliegende Nutzenbewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22; Gesamtscore)</li> <li>• nasale Kongestion / Obstruktion</li> <li>• Rhinorrhö (anterior / posterior)</li> <li>• VAS Rhinosinusitis</li> <li>• Gesundheitszustand (VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]) [1]</li> </ul> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist auch der vom IQWiG nicht berücksichtigte Nasenpolypenscore (NPS) ein relevanter Endpunkt, der für die Nutzenbewertung „wenigstens unterstützend“ herangezogen werden sollte.</p> <p><u>NPS:</u>                      Die Bewertung der Nasenpolypen wird anhand eines Standard-Einstufungs-Systems – dem NPS – durchgeführt, basierend auf der Summe der jeweils vergebenen Punkte für den rechten und linken</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidity die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nasenflügel, bewertet mittels nasaler Endoskopie. Jedes Nasenloch ist dabei basierend auf der Größe der Polypen wie folgt zu bewerten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 0: kein Polyp</li><li>• 1: kleine Polypen im Mittelgang, die nicht bis zur unteren Grenze der mittleren Nasenmuschel reichen</li><li>• 2: Polypen reichen unter die untere Grenze der mittleren Nasenmuschel</li><li>• 3: große Polypen, die die untere Grenze der unteren Nasenmuschel erreichen oder Polypen medial zur mittleren Nasenmuschel</li><li>• 4: große Polypen, die eine komplette Obstruktion des mittlern Nasengangs verursachen.</li></ul> <p>Insgesamt hat der Score eine Range von 0-8 (Summe aus linkem und rechtem Nasenflügel), wobei höhere Werte für einen schlechteren Status stehen. Eine Reduktion der Polypengröße stellt eine direkte Evidenz der Wirksamkeitseffekte des Wirkstoffs dar.</p> <p>Der NPS ist somit ein Beleg dafür, dass die beobachteten direkt patientenrelevanten Effekte (bspw. basierend auf NC, SNOT-22, VAS Rhinosinusitis u.a.), die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen wurden, mit einer gleichzeitigen Rückbildung der Nasenpolypen einhergehen, d.h. der diesem Arzneimittel auch primär zugeschriebenen ursächlichen medizinischen Wirkung im</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Anwendungsgebiet. Der NPS sollte daher „wenigstens unterstützend“ für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Weiterhin wurde in den pivotalen Zulassungsstudien der NPS als co-primärer Endpunkt neben dem NC (Nasale Kongestion/Obstruktion) erhoben und von der EMA akzeptiert, was den Stellenwert des NPS in der Beurteilung des klinischen Nutzens und der Entscheidung über die Arzneimittelzulassung belegt. [3] Der NPS ist somit also maßgeblicher Bestandteil der wissenschaftlichen Datengrundlage, auf Basis, welcher die EMA ihre Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Dupilumab gezogen hat. Auch deshalb sollte der NPS auch im Nutzenbewertungsbeschluss zumindest mit aufgeführt werden, zumal der vorliegenden Nutzenbewertung dieselbe Phase-III-Studien evidenz zugrunde liegt wie auch der Zulassung</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>AstraZeneca schlägt vor, den NPS wenigstens unterstützend im Nutzenbewertungsverfahren zu berücksichtigen und im Nutzenbewertungsbeschluss zumindest mit aufzuführen, da der NPS (1) als einziger Endpunkt den gewünschten Nasenpolypen-reduzierenden Effekt des Arzneimittels direkt bestätigt und</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(2) als co-primärer Endpunkt maßgeblicher Bestandteil der wissenschaftlichen Evidenz und der Entscheidungsgrundlage der EMA im Zulassungsverfahren war.	

## Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020).** IQWiG-Berichte Nr. 890 – Dupilumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1. Vom 27.02.2020 [Zugriff: 23.03.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3458/2019-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab\\_D-505.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3458/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-505.pdf)
- 2. Sanofi Genzyme (2019).** Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigen (Stand: Dezember 2019). [Zugriff am: 23.03.2020] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021745>
- 3. EMA (2019).** Extension of indication variation assessment report. Dupixent. Procedure No. EMEA/H/C/004390/II/0017. (Stand: 19.09.2019). [Zugriff am 23.03.2020] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf)



#### 5.4 Stellungnahme von Prof Dr Claus Bachert

Datum	22 März 2020
Stellungnahme zu	Dupilumab bei Chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen CRSwNP (2019-12-01-D-505)
Stellungnahme von	<i>Prof Dr Claus Bachert, Krefeld, Gent</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof Dr Claus Bachert

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (INCS)</p> <p>Als HNO-Chirurg bin ich auf CRSwNP spezialisiert und habe als PI die Phase 3 Studien mit Dupilumab geleitet (1). Ich möchte Ihnen mitteilen, dass etwa einem Drittel der CRSwNP Patienten durch eine Operation nicht geholfen werden kann; diese Patienten haben oft 4 und mehr Operationen zu akzeptieren, und sind auch durch kontinuierliche INCS und wiederholte orale GCS nicht zu behandeln. Gleichzeitig müssen sich diese Patienten den Risiken wiederholter Operationen und systemischer GCS aussetzen. Für diese Patienten gibt es derzeit keine Alternativen! Die Erkrankung bei diesen Patienten ist nicht nur als schwer, sondern auch als „uncontrolled“ zu bezeichnen.</p> <p>Daher ist eine neue Therapieoption (Biologika) essentiell und sehr zu begrüßen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof Dr Claus Bachert

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Keine Endpunkte der Endpunktkategorie "gesundheitsbezogene Lebensqualität" erhoben Vorgeschlagene Änderung: SNOT-22 wird in den internationalen EPOS-Leitlinien (2) eindeutig anders eingeschätzt. Daher ist diese Aussage falsch. Endpunkte der Endpunktkategorie "gesundheitsbezogene Lebensqualität" wurden erhoben. 2.21.3.1. SNOT-22 The SNOT-22 questionnaire is a 22-item, disease-specific, health-related questionnaire assessing quality of life in CRS patients, that has been validated in multiple languages.</p>	<p><b>Morbidität</b> <i>SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis; hier: Verbesserung von <math>\geq 8,9</math> Punkten im SNOT-22 Gesamtscore)</i> In den beiden SINUS-Studien erfolgte die Erhebung der Symptomatik und sozialer/emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis mithilfe des SNOT-22. Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen mit 22 Einzelfragen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet und aus den Einzelscores je Frage ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen. Da mit diesem Fragebogen vor allem Beeinträchtigungen durch Symptome (z. B. verstopfte Nase, laufende Nase, postnasale Sekretion, verminderter Geruchs- / Geschmackssinn) erhoben werden, wird der Fragebogen der Morbidität zugeordnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung</p>
	<p>Anmerkung: Für den Endpunkt SNOT-22 Gesamtscore liegen keine Informationen zu einem Schwellenwert vor. Baselinewert SNOT-22 "nicht schwerwiegend" Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Prof Dr Claus Bachert

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Aussagen sind unzutreffend Laut Literatur (3) ist der in den Studien angegebene gemittelte Baselinewert als schwer zu betrachten.</p> <p>Zitat (3): Summary: Severe being defined on the SNOT-22 score as &gt;50.</p>	<p>wird die präspezifizierte Operationalisierung über den Anteil der Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung von <math>\geq 8,9</math> Punkten im Gesamtscore eingeschlossen.</p> <p>Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um <math>\geq 8,9</math> Punkte in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat.</p> <p>Dieser statistisch signifikante, beträchtliche Vorteil für Dupilumab als Add On zu Mometasonfuroat bleibt zu Woche 52 (Studie SINUS-52) in einer vergleichbaren Größenordnung erhalten.</p> <p><b>Lebensqualität</b></p> <p>In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat einzelne Domänen des Symptomfragebogens SNOT-22 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet, jedoch diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Alle Items</p>

Stellungnehmer: Prof Dr Claus Bachert

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des SNOT-22 werden aus Sicht des G-BA der Kategorie Morbidität zugeordnet und dort entsprechend berücksichtigt.
	<p>Anmerkung: Der Endpunkt nasale Kongestion wird als nicht schwerwiegend betrachtet, da mehr als die Hälfte der Patienten einen Score von &lt;3 ausweisen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Dies ist unzutreffend. Der Score 3 ist der höchste erreichbare Score. Die Baseline Score zwischen 2.2 und 2.5 von maximal 3 ist als schwerwiegend zu betrachten.</p>	<p><i>Nasale Kongestion / Obstruktion</i></p> <p>Die nasale Kongestion/ Obstruktion stellt in der vorliegenden Indikation ein patientenrelevantes Symptom der Erkrankung dar. Die Erhebung der Schwere dieses Symptoms erfolgte in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 einmal täglich morgens patientenberichtet mittels elektronischem Symptomtagebuch; jedes Symptom wurde auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (starke Symptome) unter Berücksichtigung der zurückliegenden 24 Stunden bewertet. Die vorgelegten Auswertungen auf Basis von nicht-präspezifizierten MIDs konnten nicht berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Prof Dr Claus Bachert

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion zeigt sich in der Metaanalyse der SINUS-Studien zu Woche 24 auf Basis der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter, Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.</p> <p>Der Effekt zugunsten von Dupilumab als Add On zu Mometasonfuroat bestätigt sich auch in der ergänzenden Analyse der SINUS-52-Studie zu Woche 52.</p>
	<p>Anmerkung: Notfallbehandlung (Therapie mit systemischen GCS und NNH-Operationen) nicht eingeschlossen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Vermeidung von systemischen GCS und Operationen sind das höchste Ziel der Patienten und der HNO-Ärzte!</p> <p>Die Gabe von wiederholten Zyklen oraler GCS bei einer chronischen Erkrankung über mehrere Jahrzehnte hat ein hohes Nebenwirkungspotential!</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Prof Dr Claus Bachert

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>NNH-Operationen gehören nach internationaler Literatur zu den risikoreichen Operationen: Komplikationen sind in 0.5-1% schwerwiegend (4) und schließen Verletzungen der Augenhöhle, der Augenmuskeln, der Schädelbasis sowie des Gehirns ein. Es besteht das Risiko der Infektion in der Klinik, der Patient bleibt zuhause für 3 Wochen, häufige Arztbesuche und Arbeitsunfähigkeit – dies sind sehr Patienten-relevante Punkte.</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1) Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SF, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin A, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens W, Fujieda S, Zhang M, Lu Y, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi GL, Patel N, Graham N, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich CD, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Dupilumab Efficacy and Safety in Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase 3 Trials LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52. *Lancet* 2019; 394 (10209):1638-1650
- 2) Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cervin A, Cohen N, Constantinidis J, De Gabory L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Matricardi PM, Mecocci C, O Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teeling T, Tomazic PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S, Alhabash S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudoin T, Balvers T, Battaglia T, Bedoya JD, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Chussi D, de Corso E, Coste A, Devyani L, El Hadi U, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson W, Goncalves PM, Grdnic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Ping TI, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kjeldsen A, Klimek L, Kim SW, Letort JJ, Lopatin A, Mahdjoubi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D, Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Ouennoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Sahtout S, Sarafoleanu CC, Searyoh K, Rhee CS, Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Snidvongs K, Soklic Kosak T, Stjarne P. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
- 3) Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* 2016;54:129-33.
- 4) Hosemann W. [Comprehensive review on danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery]. *Laryngorhinootologie*. 2013 Apr;92 Suppl 1:S88-136.



## 5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	23.03.2020
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. März 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Dupilumab (Dupixent®) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dupilumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Beleg für nicht quantifizierbaren (mindestens beträchtlichen) Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus mehreren ausschließlich positiven Effekten bei der Morbidität (wie z.B. Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhö oder Gesundheitszustand).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Positive Effekte in patientenrelevanten Endpunkten sind zu berücksichtigen</b></p> <p>Es ist festzustellen, dass das IQWiG eine Reihe an patientenrelevanten Endpunkten mit statistisch signifikanten und klinischen relevanten positiven Effekten aus seiner Bewertung ausschließt.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies betrifft insb. die Endpunkte „Total Symptom Score“ und UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test).</p> <p>Für den Endpunkt „Total Symptom Score“ liegen signifikante, positive Effekte vor, die jedoch vom IQWiG ausgeschlossen werden. Das IQWiG begründet sein Vorgehen damit, dass der „Total Symptom Score“ angeblich „keine zusätzlichen Informationen“ gegenüber der Betrachtung der darin zusammengefassten Einzelsymptome biete. Diese schlichte Annahme, die nicht weiter begründet wird, ist nach Auffassung des vfa nicht ausreichend für den Ausschluss der vorliegenden Ergebnisse. Die Vorgehensweise des IQWiG steht zugleich im Widerspruch zu der Feststellung der Zulassungsbehörde, die den Endpunkt zum „Total Symptom Score“ berücksichtigt.</p> <p>Für den Endpunkt UPSIT liegen ebenfalls signifikante, positive Effekte vor, die jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt werden. Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit der Annahme, dass eine Beurteilung der Beeinträchtigung durch Verlust des Geruchssinns durch die Patientin mittels Symptomtagebuch oder SNOT-22 die Symptomatik und ihre Auswirkung besser abbildet. Die getroffene Annahme wird vom IQWiG weder ausführlich beschrieben noch näher begründet. Die Vorgehensweise des IQWiG steht auch hier im Widerspruch zu der Feststellung der Zulassungsbehörde, die die Ergebnisse zu diesem Endpunkt heranzieht. Ein Ausschluss der Ergebnisse ist nach Auffassung des vfa damit nicht gerechtfertigt.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt ist der Ausschluss der Ergebnisse zu den Endpunkten „Total Symptom Score“ und UPSIT nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

-

## 5.6 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	23. März 2020
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dupilumab ist indiziert als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. CRSwNP ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen, die durch Vorhandensein von rhinoskopisch oder endoskopisch sichtbaren Nasenpolypen gekennzeichnet ist.</p> <p>Die bisher verfügbaren und zugelassenen Therapieoptionen sind überschaubar und umfassen gemäß deutscher Leitlinie vor allem topische (intranasale) Kortikosteroide, Nasenspülung mit Salzlösungen, kurzzeitige Gabe von systemischen Kortikosteroiden und chirurgische Behandlung nach Versagen konservativer Therapien.</p> <p>Für Patienten, die mit diesen etablierten Therapien keine langfristige Krankheitskontrolle erreichten, standen bisher keine weiteren zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Die typischen Symptome der CRSwNP wie Nasenatmungsbehinderung, anteriorer und/oder posteriorer Nasenfluss und Beeinträchtigung/Verlust des Geruchsinns sind bei diesen schwer betroffenen Patienten häufig besonders stark und dauerhaft ausgeprägt. Diese erhebliche Krankheitslast ist zudem</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 (jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 vor. Die Nutzenbewertung basiert einerseits auf den Ergebnissen zu Woche 24 (Metaanalyse) und andererseits auf den Auswertungen der Studie SINUS-52 zu Woche 52.</p> <p>Zusammenfassend liegen in der Kategorie Morbidität sowohl zu Woche 24, wie auch zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat vor. Unter Dupilumab + Mometasonfuroat zeigt sich gegenüber Placebo + Mometasonfuroat eine statistisch signifikante und im Ausmaß beträchtliche Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22) sowohl in der Metaanalyse zu Woche 24, als auch in der Studie SINUS-52 zu Woche 52. Des Weiteren liegen für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat für die Endpunkte „Verlust des</p>



Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Dupilumab ist indiziert als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann und adressiert damit den ungedeckten medizinischen Bedarf an wirksamen Behandlungen für diese schwer betroffenen Patienten.</p> <p>Der pU stellt die Ergebnisse von zwei RCTs, SINUS-24 und SINUS-52, in denen Patienten mit schwerer, unkontrollierter CRSwNP über 24 bzw. 52 Wochen mit Dupilumab + INCS oder INCS allein behandelt wurden, dar. Die vorgelegte Evidenz basierend auf den zwei RCTs und einer übergreifenden Meta-Analyse belegen eine große und langfristige Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Dupilumab + INCS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Der BPI begrüßt, dass Dupilumab den ungedeckten medizinischen Bedarf adressiert und nun als erstes zugelassenes Biologikum für Patienten mit schwerer, unkontrollierter CRSwNP als wirksame Therapie zur Verfügung steht.</p>	<p>Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie für den „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ zu Woche 24 in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Vorteile vor; diese Effekte lassen sich als klinisch relevant einordnen und bestätigen sich zudem in der Auswertungen der SINUS-52-Studie jeweils in allen Endpunkten zu Woche 52.</p> <p>In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vorgelegt. Die Auswertungen des Symptomfragebogens SNOT-22 wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung in der Kategorie Morbidität berücksichtigt.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen kann bei der Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und Abbrüche wegen UE - auch unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Ereignissen – insgesamt davon ausgegangen werden, dass für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + Mometasonfuroat kein Nachteil abzuleiten ist.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 24 und zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, positive Effekte für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Diesen Morbiditätsvorteilen stehen keine Nachteile aus anderen Kategorien gegenüber.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Dupilumab als Add-On zu intranasalen Kortikosteoiden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

-

## 5.7 Stellungnahme des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA) e.V

Datum	22.03.2020
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
Stellungnahme von	<i>Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) e.V., Blumenstr. 14, 63303 Dreieich</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die chronische RhinoSinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine Erkrankung der sinusoidalen Mukosa mit persistierender Inflammation, die bislang aufgrund fehlender therapeutischer Alternativen häufig zur Notwendigkeit einer operativen Beseitigung der Polypen trotz Standardtherapie mit nasalen Glukokortikosteroiden (nGKS) geführt hat [1]. Systemische Glukokortikosteroide werden allein oder additiv zu nGKS eingesetzt, weisen jedoch bei längerfristiger Anwendung erhebliche unerwünschte Wirkungen wie Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Hyperglykämie und Diabetes mellitus, gastrointestinale Nebenwirkungen wie gastrale Blutungen, peptische Ulzerationen, avaskuläre Nekrosen, okuläre Nebenwirkungen, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, eine erhöhte Infektanfälligkeit, verzögerte Wundheilung und neuropsychiatrische Effekte auf [2]. Auch die operative Entfernung von Nasenpolypen kann mit erheblichen unerwünschten Wirkungen und Komplikationen verbunden sein wie u.a. Verletzungen der Schädelbasis mit Meningitis, Einblutung in Hirngewebe, kompletter Verlust des Riechvermögens, Erblindung, u.a.m. [1]. Ein Biologikum wie Dupilumab, welches mit den ursächlichen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entzündungsmechanismen interferiert, stellt daher eine interessante neue Therapiemöglichkeiten dar [1].	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Der UPSIT score als quantifiziertes Meßinstrument für das Riechvermögen ist relevant (siehe S. 53/pdf-Seite 63, Nutzenbewertung). Während der Geruchssinn im Symptomtagebuch eingeschlossen wurde, wurde der UPSIT nicht eingeschlossen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der UPSIT score als Meßinstrument für das Riechvermögen sollte eingeschlossen werden, da er eine Quantifizierbarkeit des Geruchssinnes ermöglicht im Gegensatz zum Geruchssinn im Symptomtagebuch.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt.</p>
	<p>Anmerkung: SNOT-22 als Lebensqualitätsfragebogen (siehe S. 56/pdf-Seite 66, Nutzenbewertung)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der SNOT-22 ist ein international etablierter Lebensqualitätsfragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei CRS. Der verwendete Fragebogen ist validiert zur Erhebung rhinosinusitisspezifischer</p>	<p><b>Morbidität</b></p> <p><i>SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis; hier: Verbesserung von <math>\geq 8,9</math> Punkten im SNOT-22 Gesamtscore)</i></p> <p>In den beiden SINUS-Studien erfolgte die Erhebung der Symptomatik und sozialer/emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis mithilfe des SNOT-22. Dabei handelt es sich um einen</p>



Stellungnehmer: Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Symptome und der Lebensqualität von Erkrankten und sollte daher eingeschlossen werden.	krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen mit 22 Einzelfragen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet und aus den Einzelscores je Frage ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen. Da mit diesem Fragebogen vor allem Beeinträchtigungen durch Symptome (z. B. verstopfte Nase, laufende Nase, postnasale Sekretion, verminderter Geruchs- / Geschmackssinn) erhoben werden, wird der Fragebogen der Morbidität zugeordnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die präspezifizierte Operationalisierung über den Anteil der Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung von $\geq 8,9$ Punkten im Gesamtscore eingeschlossen.

Stellungnehmer: Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um <math>\geq 8,9</math> Punkte in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat.</p> <p>Dieser statistisch signifikante, beträchtliche Vorteil für Dupilumab als Add On zu Mometasonfuroat bleibt zu Woche 52 (Studie SINUS-52) in einer vergleichbaren Größenordnung erhalten.</p> <p><b>Lebensqualität</b></p> <p>In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat einzelne Domänen des Symptomfragebogens SNOT-22 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet, jedoch diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Alle Items des SNOT-22 werden aus Sicht des G-BA der Kategorie Morbidität zugeordnet und dort entsprechend berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Reduktion der Notfalltherapie (SCS/OP) ist relevant (siehe S. 56/pdf-Seite 66, Nutzenbewertung)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Reduktion von systemischen Glukokortikosteroiden und operativer Behandlungen ist für die Patienten von höchster Relevanz insbesondere unter dem Aspekt der Reduzierung Therapie-immanenter unerwünschter Wirkungen (siehe Allgemeine Anmerkungen). Die Reduktion der Notfalltherapie sollte daher eingeschlossen werden.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt.</p>
	<p>Anmerkung: Nasenpolypenscore (NPS) ist relevant (siehe S. 55/pdf-Seite 65, Nutzenbewertung)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Mithilfe des endoskopisch ermittelten Nasenpolypenscores (NPS) wird die Lage und Größe der Nasenpolypen bewertet. Der NPS kann somit einen direkten Effekt einer Therapie auf Nasenpolypen nachweisen. NPS sollte daher eingeschlossen werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1) Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cervin A, Cohen N, Constantinidis J, De Gabory L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Meco C, Matricardi PM, O'Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teeling T, Tomazic PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S, Alhabash S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudoin T, Balvers T, Battaglia P, Bedoya JD, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Chussi D, de Corso E, Coste A, El Hadi U, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson W, Goncalves PM, Grdnic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Ping TI, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kawauchi H, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Kopacheva Barsova G, Kim SW, Lal D, Letort JJ, Lopatin A, Mahdjoubi A, Mesbahi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D, Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Otori N, Ouennoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riechelmann H, Sahtout S, Sarafoleanu CC, Searyoh K, Rhee CS, Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Snidvongs K, Soklic Kosak T, Stjarne P, Sutikno B, Steinsvag S, Tantilipikorn P, Thanaviratananich S, Tran T, Urbancic J, Valiulius A, Vasquez de Aparicio C, Vicheva D, Virkkula PM, Vicente G, Voegels R, Wagenmann MM, Wardani RS, Welge-Lussen A, Witterick I, Wright E, Zabolotniy D, Zsolt B, Zwetsloot CP. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464
- 2) Hox V, Lourijsen E, Jordens A, Aasbjerg K, Agache I, Alobid I, Bachert C, Boussery K, Campo P, Fokkens W, Hellings P, Hopkins C, Klimek L, Mäkelä M, Mösges R, Mullol J, Pujols L, Rondon C, Rudenko M, Toppila-Salmi S, Scadding G, Scheire S, Tomazic PV, Van Zele T, Wagemann M, van Boven JFM, Gevaert P. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jan 3;10:1. doi: 10.1186/s13601-019-0303-6. eCollection 2020. Review.

**5.8 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der DGHNO-KHC)**

Datum	23.März.2020
Stellungnahme zu	<< Dupilumab/Dupixent von SanofiGenzyme>>
Stellungnahme von	<i>Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin (Vorsitzender: PD Dr. Adam Chaker, TU München) und Arbeitsgemeinschaft Rhinologie/Rhinochirurgie (ARHIN) (Vorsitzender: PD Dr. Achim Beule, HNO-Uniklinik Münster) der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der DGHNO-KHC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) begrüßt die Zulassung von Dupilumab für Patienten mit besonders schwerer, rezidivierender Sinusitis mit Nasenpolypen, hierdurch wird eine weitere, dringend benötigte Therapieoption eröffnet. Das Biologikum ist eine sinnvolle Ergänzung zu den bisher bestehenden medikamentösen und chirurgischen Therapieformen <b>[1]</b> .	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der DGHNO-KHC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Nasale Kongestion/Obstruktion wurde nicht als schwerwiegendes Symptom seitens des IQWiG anerkannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nasale Kongestion/Obstruktion ist ein schwerwiegendes Symptom bei CRSwNP.</p> <p>Begründung: Auf Basis des kürzlich erschienenen und weltweit bisher umfassendsten <i>Positionspapieres für Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS2020)</i> [2] ist nasale Kongestion/Obstruktion bei allen Formen von Sinusitis (mit und ohne Nasenpolypen) das am meisten prävalente Symptom (Seite 46, Figure 3.1.1.), und wird bei ca. 92% der betroffenen Patientinnen und Patienten auf einer Scala von 1-10 mit 6.8 eingeschätzt (Seite 148, Table 5.3.1.). Ferner wird es als wesentliches Merkmal zusammengefasst als <i>nasal blockage</i> in seiner Ausprägung als Kriterium für Krankheitskontrolle herangezogen (Seite 38, Figure 2.22.1) und fand auch in den Phase-III- Studien SINUS 24 und -52 als Einschluss- und Erfolgsparameter Anwendung [3], die zur Zulassung von Dupilumab in dieser Indikation führten.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die patientenrelevanten Endpunkte „Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22)“, die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ berücksichtigt.</p>

## Literaturverzeichnis

**[1]** Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) vom November 2019

→ als Anlage beigefügt.

**[2]** Fokkens et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600

→ aufgrund der Dateigröße als Link beigefügt:

[https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement\\_29.pdf](https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_29.pdf)

**[3]** Bachert C et al., Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP

SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638-

1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1. Epub 2019 Sep 19

→ als Anlage beigefügt.

-



**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Dupilumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. April 2020  
von 15.53 Uhr bis 17.16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Hofer  
Frau Jensen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Renninger  
Frau Dr. Wacker

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Garbe  
Frau Dr. Niemann  
Frau Wolff  
Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Dr. Scheumann  
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde (DGHNO-KHC):**

Herr Prof. Dr. Klimek  
Herr PD Dr. Chaker

Angemeldeter Teilnehmer **Prof. Dr. Bachert, Krefeld:**

Herr Prof. Dr. Bachert

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:53 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, jedenfalls virtuell, des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stellungnahmeverfahren Dupilumab, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Sanofi-Aventis, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie, Herr Prof. Dr. Bachert aus Gent, der Studienleiter der Sinusstudien war, dann weitere pharmazeutische Unternehmen, namentlich GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, AstraZeneca GmbH, der Ärztenverband Deutscher Allergologen, der Verband forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Da wir heute auch wieder ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen, die entsprechend protokolliert wird. Ich möchte Sie bitten, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen zu nennen, damit wir die Mitschnitte entsprechend zuordnen können. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Sanofi-Aventis, müssten da sein: Frau Dr. Garbe, Frau Dr. Niemann, Frau Wolff und Frau Zietze, ja. Dann müsste da sein für die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde Herr Prof. Dr. Klimek. Er war heute Morgen schon einmal da, ist dann aber herausgefallen. – Herr Klimek, sind Sie da? – Herr Klimek ist nicht da, aber Herr Privatdozent Dr. Chaker, ja. Dann müsste da sein: Herr Prof. Dr. Dr. Bachert, ja, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Dr. Scheumann und Herr Dr. Wilken. – Herr Wilken? – Herr Wilken schläft noch; okay. Frau Scheumann ist auf alle Fälle da. Wir stellen fest, ob Herr Wilken da ist. Herr Dr. Werner vom vfa ist immer noch da, Frau Dr. Hofer und Frau Jensen von AstraZeneca, Herr Renninger und Frau Dr. Wacker von GlaxoSmithKline sind auch da. Dann haben wir eigentlich alle aufgerufen. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht erwähnt wurde? – Niemand. Gut. – Dann können wir damit beginnen, dass wir dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, das aus seiner Sicht Relevante zur Dossierbewertung des IQWiG und zur Einschätzung des Wirkstoffes zu sagen. Dann werden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Dr. Garbe, bitte schön. Dann haben Sie das Wort.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis Deutschland):** Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute noch einmal die offenen Fragen zur Nutzenbewertung von Dupilumab im Anwendungsgebiet schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zu klären. Ich möchte zunächst das Team von Sanofi kurz vorstellen. Zugeschaltet sind heute Frau Dr. Niemann; sie verantwortet die Medizin im Bereich Immunologie und Atemwege, Frau Wolff, die vonseiten der Biostatistik maßgeblich für das Dossier verantwortlich war und Frau Zietze, die ebenfalls mit dem Dossier und der Stellungnahme sehr vertraut ist. Ich selbst leite den Bereich evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Bevor wir uns der aktuellen Nutzenbewertung widmen, möchte ich gern noch ein paar Worte zu Dupilumab im Allgemeinen sagen. Dupilumab wurde 2017 erstmals im Anwendungsgebiet atopischer Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen, und nach den Anwendungsgebieten Asthma und atopischer Dermatitis bei Jugendlichen, über die wir hier zu Beginn des Jahres gesprochen haben, umfasst die aktuelle Indikationserweiterung nun das Anwendungsgebiet schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen oder kurz CRSwNP. Die schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen ist keine banale Erkrankung. Die Schleimhaut der

Nase und der Nasennebenhöhlen ist von einer dauerhaften Entzündung betroffen, was zu einer chronischen Obstruktion der Nase führt. Zudem weisen Menschen mit schwerer CRSwNP beidseitig vorliegende Nasenpolypen auf. Sowohl die dadurch bestehende und bei einigen Patienten vollständige Blockade der Nasenwege als auch das permanente und starke Laufen der Nase behindern die Nasenatmung und stellen damit allein schon eine große Einschränkung für die Patienten dar. Zudem ist der Geruchssinn stark beeinträchtigt. Bei vielen Betroffenen kommt es sogar zum völligen Verlust dieses Sinnes, was nicht nur eine große Einschränkung der Lebensqualität darstellt, sondern potenziell auch gefährlich sein kann, wenn Gerüche wie ausströmendes Gas oder Brand nicht mehr wahrgenommen werden können.

Die Symptome werden von den Patienten als außerordentlich störend und belastend empfunden, insbesondere, weil sie über einen langen Zeitraum von mehreren Jahren, teils Jahrzehnten, bestehen. Sie schränken die Möglichkeit der Patienten, aktiv am Leben teilzunehmen, etwa Sport zu treiben, sehr stark ein. Zudem ist die Schlafqualität schlecht. Die Patienten sind dadurch tagsüber abgeschlagen und unkonzentriert. Dupilumab ist zugelassen als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden, speziell für Patienten mit schwerer unkontrollierter chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Die Schwere zeichnet sich durch das Vorliegen schwer ausgeprägter Symptome aus. Unkontrolliert sind die Patienten, weil die Erkrankung trotz Vortherapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Zudem bergen sowohl die systemische Kortikosteroidtherapie als auch die chirurgische Entfernung der Nasenpolypen das Risiko schwerer Nebenwirkungen bzw. Komplikationen.

Weitere Therapieoptionen standen für diese schwer betroffenen Patienten bisher nicht zur Verfügung. Dupilumab ist das erste und bisher einzige Biologikum, das zur Therapie der schweren unkontrollierten CRSwNP zugelassen wurde. Dupilumab wurde in zwei randomisierten klinischen Studien, in den Studien SINUS-24 und SINUS-52, als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden bei Patienten mit schweren CRSwNP-Symptomen trotz Vortherapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Operation direkt mit der zVT, den intranasalen Kortikosteroiden verglichen.

In der Metaanalyse zu Woche 24, auf der das Dossier beruht, sehen wir über alle untersuchten Symptomendpunkte hinweg, darunter nasale Obstruktion, Verlust des Geruchssinnes und der krankheitsspezifische Fragebogen SNOT-22, eine signifikante und klinisch relevante große therapeutische Verbesserung unter Therapie mit Dupilumab als Add on zu intranasalen Kortikosteroiden. Außerdem wurde unter Therapie mit Dupilumab sowohl eine signifikante Vermeidung von Nasennebenhöhlenoperationen als auch des Einsatzes systemischer Kortikosteroide erzielt. Die Studiendaten zu Woche 52 bestätigen, dass diese Effekte nachhaltig sind. Das Nebenwirkungsprofil von Dupilumab als Add-on-Therapie zeigt dabei keine Nachteile gegenüber intranasalen Kortikosteroiden allein. Aus den homogenen, ausschließlich positiven und statistisch signifikanten Effekten der Metaanalyse leiten wir daher einen Beleg für einen Zusatznutzen ab. Gemessen an der Schwere der Symptome und dem Ausmaß der Verbesserung lässt sich der Zusatznutzen entgegen der Einschätzung des IQWiG als erheblich quantifizieren. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit und freue mich auf die heutige Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Garbe. Ich stelle für das Protokoll fest: Um 16:03 Uhr ist Herr Prof. Klimek zu uns gestoßen. Herzlich willkommen, Herr Klimek.

Nach dieser Einführung von Frau Garbe würde ich jetzt mit der ersten Frage beginnen, vielleicht an die Kliniker: Welche Patienten kommen in der klinischen Praxis für eine Behandlung mit Dupilumab konkret in Frage? Das würde uns interessieren. Und dann die Frage, ob „Operationen“, zum Beispiel endoskopisch gestützte Nasenhöhlenchirurgie, im Rahmen der Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur Notfallbehandlung“ patientenrelevant sind. Das wären zwei Dinge, die ich gerne von den Klinikern wissen würde. Wir beginnen mit Herrn Chaker, und dann könnten vielleicht Herr Klimek und Herr Prof. Bachert etwas dazu sagen. – Herr Chaker, bitte schön.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Herzlichen Dank. – Ich hoffe, Sie können mich gut hören.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, sehr gut.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen! Ich habe die große Ehre und das Vergnügen, an dieser Stelle gemeinsam mit den anderen HNO-ärztlichen Fachkollegen kurz über diese neue therapeutische Möglichkeit mit Ihnen zu sprechen. Die konservative und die chirurgische Therapie bei diesen Patienten müssen Hand in Hand gehen. Die HNO ist ein chirurgisches, aber auch ein heilkundliches Fach. Es gibt Patienten, für die diese Operation sehr segensreich ist, die davon nach wie vor und auch weiterhin sehr profitieren. Sinusitis ist etwas sehr Häufiges. Circa 10 % aller Menschen in Europa leiden grundsätzlich an einer Sinusitis, aber nur vergleichsweise wenige Menschen leiden an chronischer Sinusitis mit Nasenpolypen. Einem großen Teil dieser Patienten können wir mit topisch nasalen Steroiden sehr gut helfen, einem gewissen Anteil dieser Patienten helfen wir mit dieser Operation weiter. Manche Patienten allerdings haben eine derart – ich nenne das einmal – sich selbst verstärkende, sich selbst perpetuierende chronische Entzündungsreaktion, dass wir diese nicht adäquat durch operative Maßnahmen und flankierende topische Steroide adressieren können.

Wir sind sehr dankbar, genau für diese Patienten diese neue therapeutische Möglichkeit erhalten zu haben, von der wir inzwischen gesichert durch zwei sehr gut durchgeführte Phase-III-Studien und durch vorherige Phase-II-Studien wissen, dass sie sehr gut funktioniert. Das heißt, es ist ein vergleichsweise kleines Zielkollektiv, das wir damit adressieren, aber eines, das sonst mindestens jährlich die Kliniken oder auch die großen Praxen aufsucht, mit einer großen, eigentlich wirklich drastischen Einschränkung der Lebensqualität kämpft und auch mit einer häufigen Banalisierung dieser Symptome auseinandergesetzt wird. Wir haben in diesem Zusammenhang vorhin die Hyposmie genannt bekommen. Stellen Sie sich vor, es brennt, und Sie können es nicht riechen. Stellen Sie sich vor, Sie können am sozialen Leben nicht wirklich teilnehmen, weil Sie eigentlich eine subtotale Obstruktion Ihrer oberen Atemwege haben. Sie schlafen deshalb schlecht, Sie können schlechter und weniger produktiv arbeiten.

Diese Patienten sehe ich selber auch häufig, genauso wie alle meine versierteren und erfahreneren Kollegen vor Ort regelmäßig in den Sprechstunden. Die bekommen wir, wenn überhaupt, bisher nur mit systemischen Steroiden und auch häufig nicht einmal dadurch kontrolliert – mit den bekannten langfristigen Nebenwirkungen. Dupilumab hat sehr beeindruckend in klinischen Studien gezeigt, dass es funktioniert. Aus der tagtäglichen Praxis kann ich Ihnen sagen: Es ist bei Weitem nicht so, dass wir das für alle Patienten werden einsetzen können. Für die wenigen richtigen, die in diese Indikation passen und die frustran mehrfach operiert worden sind, wo wir durch forcierten und auch intelligenten Einsatz von topischen Methoden nicht weiterkommen, ist das genau das richtige Medikament.

**Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Chaker. – Dann Herr Prof. Klimek: Was sind die wenigen richtigen?

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Vielen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme. – Ich kann mich den Worten von Herrn Chaker anschließen. Es ist sicherlich ein ausgewähltes Patientenkollektiv, das mit diesem Präparat zu behandeln ist. Für diese Patienten ist es aber umso wichtiger. Ich selbst sehe Patienten, die vier-, fünf-, sechsmal und häufiger operiert worden sind, und letztlich ist auch eine systemische Steroidgabe auf Dauer nicht möglich, nicht erfolgreich oder von zu vielen Nebenwirkungen behaftet, sodass wir hier einen ganz eindeutigen Zusatznutzen sehen. Der ist klinisch für diesen kleinen Teil der Patienten ganz erheblich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Klimek. – Dann Herr Prof. Bachert.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Guten Tag noch einmal. Herzlichen Dank für die Einladung, Herr Prof. Hecken. – Meine Aufgabe ist mehr und mehr geworden, mich in der Universität Gent exakt um diese Patienten zu kümmern. Ich sehe vor allem die schwierigen Patienten unter diesen Nasenpolypenpatienten. Einige sind mehr als zehnmal operiert, einige hatten auch schon einige Komplikationen von Chirurgie hinter sich. Es gibt hier ganz klar und zum Teil sehr früh im Leben anfangende Nasenpolypenerkrankungen, die sehr schwierig mit dem unter Kontrolle zu bringen sind, was wir im Moment zur Verfügung haben. Natürlich versuchen wir immer alles zuerst. Die meisten Patienten kommen mit topischen Steroiden, die sie auch relativ brav nehmen. Das ist anders als bei der allergischen Rhinitis, wo die Compliance oder die Adherence nicht so besonders gut ist. Bei dieser Erkrankung ist sie sehr viel besser. Die Patienten nehmen das auch zweimal und trotzdem reicht es nicht aus. Sie bekommen dann manchmal etwas zu viele von diesen oralen Steroidstößen pro Jahr. Das sieht man auch an den entsprechenden Parametern, die sich dann ändern, noch ein Metabolismus usw. Das ist alles hinlänglich bekannt.

Als Möglichkeit bleibt dann noch die Operation, die aber – und die Literatur habe ich Ihnen geschickt – im Allgemeinen 0,5 bis 1 % schwere Nebenwirkungen oder schwere Komplikationen hat. Das schließt das Erreichen des Augeninhalts mit Blindheit ein. Es schließt das Durchstoßen der Schädelbasis mit Blutungen ein, intrazerebral. Das sind wenige Fälle, aber wenn Sie rechnen, 0,5 % bei – wie viele Operationen haben wir derzeit? –, ich glaube, 72 000 im Jahr oder 56 000 im Jahr, dann ist das nicht ganz wenig. Wenn man sich dann die Möglichkeiten anschaut – – Was für den Patienten eigentlich am wichtigsten ist – und das wird immer ganz oben bewertet –, ist der Geruchssinn. Der Geruchssinn hat, darauf sind wir schon eingegangen, viele Funktionen, auch im zwischenmenschlichen Leben, beim Essen. Man hat eigentlich keine Freude mehr am Essen und auch nicht an anderen Dingen des Lebens, weil dieses wichtige Organ ausgeschaltet wurde. Das Erste, was mit der Dupilumab-Therapie zurückkommt, und zwar so, dass sie – ich sage das jetzt mal, ich weiß nicht, ob die Firma das gerne hören möchte – eigentlich entblinden innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen, ist der Geruchssinn; und die Patienten kommen mit einem ganz klaren, sehr positiven Erlebnis trotz ihrer vorherigen Operation zu Ihnen und sagen: Ich kann wieder riechen. Das ist auch für Sie als Arzt das Zeichen, dass die Therapie entsprechend wirkt. Anosmie in 76 % der Fälle dieser Phase-III-Studien wird in Osmie zurückverwandelt in 50 % dieser Patienten, zwei Drittel können wieder riechen. Das ist ein ganz entscheidender Vorteil, natürlich gibt es dabei auch noch andere Vorteile, zum Beispiel, dass die Patienten durch die Nase atmen können. Das ist

das, was ganz entscheidend ist, abgesehen davon, dass viele dieser Patienten Asthma haben und auch da von der Therapie profitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Bachert. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich glaube, Herr Prof. Hecken hat vorhin auch gefragt, welchen Stellenwert die OP als patientenrelevanter Endpunkt in dieser Studie hat. Ich habe jetzt verstanden, dass die Patienten, die Sie als besonders relevant ansehen, für dieses Anwendungsgebiet schon sehr oft voroperiert sind. Kann man dann überhaupt noch sagen, dass eine OP ein relevanter Endpunkt ist, der hier erhoben wird? Ist nicht irgendwann einmal ein Endpunkt mit den Operationen? Kann man das Operieren endlos fortsetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Prof. Bachert.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Es sind einzelne Patienten mit 60 Operationen während des Lebens beschrieben. Das ist natürlich furchtbar viel. Da ist jede Polypektomie, also das Entfernen von Nasenpolypen, gemeint. Natürlich kann man diese Operation immer wieder wiederholen. Alles, was in die Nase fällt, außer Nasennebenhöhlen, kann man herausnehmen und das als Operation darstellen. Aber das ist nicht das, was wir meinen. Wir meinen, dass man auch die Nasennebenhöhlen mit der Operation mitbehandelt. Da sind gewisse Grenzen gesetzt, weil Sie durch mehrere Operationen Narbenbildungen bekommen, weil Ihr Risiko an Komplikationen deutlich steigt. In den Studien mit Dupilumab war es so: Wenn ich mich richtig erinnere, hatten 62 % oder so eine Operation, die meisten hatten eine Operation davor. Da haben Sie im Leben eines schweren Nasenpolypenpatienten noch Spielraum. Natürlich ist es genau das, was der Patient vermeiden will; denn es ist logisch, das heißt immer Risiko für den Patienten. Es ist sehr unangenehm, er muss sein Leben unterbrechen, muss in die Klinik kommen, danach drei, vier Wochen behandelt werden, um dann wieder zurück zur Arbeit zu können. Natürlich hat er die möglichen Komplikationen in Kauf zu nehmen, und das ist nicht angenehm. Insofern ist es ein ganz entscheidender Punkt. Natürlich werden Sie die Zahlen über ein Jahr gering halten. Wenn Sie die Studie über drei Jahre gemacht hätten, wären viel höhere Zahlen herausgekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bachert. – Herr Klimek vielleicht ergänzend und Herr Chaker? – Herr Klimek.

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Als Endpunkt für die Studie ist das sicherlich ein geeigneter Endpunkt; denn tatsächlich ist die Frage: Wäre in dieser Situation eine Operation angezeigt gewesen? Dass jede zusätzliche Operation zusätzliche Risiken mit sich bringt, weil man schon in einem voroperierten Sinus operiert, weil es Vernarbungen gibt, weil es bestimmte Landmarken einfach nicht mehr gibt, an denen man sich als Operateur orientiert, sagt eigentlich nur aus, dass jede Operation gespart werden sollte. Aber, wie Herr Prof. Bachert schon sagte, wenn die Indikation gegeben ist, eignet es sich naturgemäß auch als Parameter in dieser Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Klimek. – Herr Chaker, bitte.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Fehlende Krankheitskontrolle triggert Eskalation. Eskalation in diesem Falle ist Operation als Ultima Ratio. Deshalb ist das vom Studiendesign her absolut okay. Im echten Leben würde ich einen Patienten nicht zu einer Operation raten, wenn das ein Patient aus diesem Kollektiv ist, sondern zu dem Biologic.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, beantwortet das Ihre Frage? – Okay. Dann habe ich Frau Grell, Frau Schütt, Frau Müller, Frau Afraz und Frau Biester. Fangen wir mit Frau Grell an. Bitte schön.

**Frau Dr. Grell:** Mir ist aufgefallen, dass ein erheblicher Anteil von Patienten in der Studie eine Analgetika-Intoleranz aufwies. In den beiden Studien war das bei 30 bzw. 26,8 % der Fälle. Mich würde interessieren: War eigentlich dokumentiert, ob ein Absetzen der Analgetika wirklich nicht ging? Und als Zweites: Wie viele Patienten haben in welchem Studienarm dann die Analgetika doch abgesetzt? Die Frage geht dahin, weil das auch zu erheblichen Verzerrungen führen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Grell. Wer möchte? – Herr Klimek.

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Frau Grell, das Krankheitsbild der Analgetika-Intoleranz muss man an dieser Stelle, glaube ich, noch einmal erläutern; denn der Name ist tatsächlich historisch gewachsen und beruht darauf, wie der Name schon sagt, dass diese Patienten Analgetika nicht vertragen oder dass bestimmte Analgetika bei ihnen zu Schleimhautentzündungen führen. Tatsächlich heißt das aber nicht, dass diese Patienten diese Analgetika auch fortlaufend nehmen müssen. Es kann sein, dass diese Patienten diese Analgetika schon seit zehn Jahren nicht mehr genommen haben; denn tatsächlich ist das Problem, dass sie eine Störung ihres Arachidonsäure-Metabolismus haben, den sie immer haben, egal, ob sie Analgetika nehmen oder nicht, der nur durch Analgetikagabe exazerbieren kann, weil dadurch vor allen Dingen Zyklooxygenasen gehemmt werden.

Das heißt also, Ihre Frage ist sehr verständlich, aber der Großteil dieser Patienten hat sicherlich während dieser Studien überhaupt keine Analgetika genommen, und ein Absetzen hätte deshalb auch nicht zu einer Verbesserung geführt; denn das Problem ist tatsächlich ein Immunmetabolismusproblem, das diese Patienten haben, und das andere ist einfach die historische Namensgebung, die zu diesem Syndrom geführt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Klimek. – Frau Grell, ist das ausreichend?

**Frau Dr. Grell:** In jeder Leitlinie finde ich aber, dass bei Analgetika-Intoleranz bei chronischer Sinusitis Analgetika streng abzusetzen sind; insofern stellt sich mir tatsächlich die Frage. Sie haben gesagt, es ist eigentlich nur eine Diagnose, aber wie viele Patienten haben eigentlich die chronische Sinusitis unterhalten, weil sie eine Analgetika-Toleranz haben und weil sie trotzdem Analgetika weiter genommen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bachert hat sich gemeldet. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Normalerweise haben Patienten mit Nasenpolypen keine oder wenig Beschwerden. Es gibt von der Krankheit keine Schmerzsymptome, keine Beschwerden im Sinne von Kopfschmerzen oder vielleicht Druckgefühl, aber nicht wirklich die Kopfschmerzen. Das ist typisch für die chronische Sinusitis ohne Nasenpolypen. Also, von der Erkrankung selber gibt es keinen Grund, ständig Analgetika zu nehmen. Was wir wissen, ist, dass es vor allem NSAID sind, also nicht steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel, vor allem das Aspirin. Man kann natürlich auch Ibuprofen usw. nehmen, und man kann zum Beispiel auf Paracetamol ausweichen. Es ist nicht so, dass diese Patienten nicht versorgt werden könnten, wenn sie zum Beispiel Kopfschmerzen haben. Aber das ist im Grunde etwas, was wir noch nicht mal nachgeschaut haben. Diese Frage habe ich selbst noch nie so im Vordergrund gesehen. In der Regel ist es so, dass diese Patienten, gerade wenn sie zum



Beispiel einen Asthma-Anfall bekommen würden, natürlich dieses Aspirin vermeiden. Es gibt einige, die für Aspirin in einer Intoleranzinduktion sind, aber das ist immer noch die Ausnahme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Darf ich noch eine zweite Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Aufnahmekriterium in der Studie waren bilaterale Polypen, und unilaterale gelten als wesentlich seltener, wobei es unterschiedliche Fallzahlen dazu gibt, jedenfalls die ich gefunden habe. Die gehen zum Teil bis über 40 %. Für mich stellt sich die Frage, da die Zulassung, wie ich sie lese, auch die unilateralen Polypen einbezieht: Sind die Daten auf unilaterale Polypen übertragbar, oder stellt sich hier eventuell auch eine andere Diagnostik?

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Es gibt unilaterale Nasenpolypen. Das ist vor allem der Choanalpolyp. Der ist in der Regel ein einseitiger Polyp, der aus der Kieferhöhle kommt und in die Nasenpharynx fällt. Das ist aber eine völlig andere Erkrankung. Da ist nicht viel Entzündung dabei, als das, was wir als beidseitige Nasenpolyposis oder CRS mit Nasenpolypen bezeichnen. Die sind im Anfang, wenn Sie den Patienten zum ersten Mal sehen und dann zum Beispiel operieren, in aller Regel beidseitig. Sie können unterschiedlich sein, sie können einen Polyp-Score I und auf der anderen Seite einen von IV haben. Den I-er sehen Sie nur mit dem Endoskop, bei dem IV-er müssen Sie nur das Spekulum in die Nase setzen, die ganze Nase ist verstopft. Es gibt unterschiedliche Ausprägungen pro Seite, aber im Grunde ist das ein Marker der Erkrankung, das ist ganz typisch eine beidseitige Polyposis nasi. Wenn Sie die über den Zeitraum begleiten, über die Jahre, zwei, drei Operationen, dann wird das nicht immer noch beidseitig sein, das kann auch dann nur noch einseitig sein, wobei die Frage ist: Ist es noch die gleiche Erkrankung? Dazu gibt es Untersuchungen. Diese Polypen sind nach wie vor hoch eosinophil oder Typ II, wie wir heute sagen, exprimieren IL-5, ECP, IgE oder nach wie vor das gleiche Krankheitsbild.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klimek ergänzend und Herr Chaker vielleicht dazu.

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Ja, ich kann das nur bestätigen und sagen, dass grundsätzlich von den Empfehlungen, die wir als Ärzteverband geben würden, diese einseitige Polyposis, wenn sie in der Erstdiagnose auftritt, zuerst einmal keine sehr günstige Indikation wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Chaker.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Wir dürfen nicht vergessen, dass klinische Phänomene apparent werden. Da ist völlig egal, welchen pathophysiologischen Hintergrund sie haben. Insofern muss man sagen, dass die Einschlusskriterien sowohl in die entsprechenden Studien, die wir heute diskutieren, als auch für die In-Label-Indikation eigentlich recht ... (akustisch unverständlich) gewählt worden sind. Ziel ist es, genau diese entzündlichen Polypen aus einem weitergefassten eosinophilen allergischen Kontext wie auch immer mit dieser Therapie zu adressieren. Die Antrochoanalpolypen, die gerade Herr Prof. Bachert beschrieben hat, gehören sicherlich nicht dazu. Natürlich müssen wir auch in unserer Fachgesellschaft – und die ärztlichen Kolleginnen und Kollegen interessieren sich sehr dafür – ganz bewusst dahingehend schulen, wie wir bei welchen Patienten mit welchen Erfolgsaussichten ein derart vielversprechendes, aber auch teures Medikament einsetzen.

Es ist absolut sinnvoll, dass Sie diese Frage stellen, denn nur so kann man das klären, genauso wie Ihre sehr gute Frage zur Analgetika-Intoleranz, weil das für fachfremde Menschen ein völlig anderes Konstrukt ist als für uns. Für uns ist das so klar gewesen, dass wir, glaube ich, alle erst einmal überrascht waren, dass Sie diese Frage gestellt haben. Natürlich bekommt kein Patient mit einer chronischen Sinusitis ein Schmerzmittel und wenn, dann verträgt er meinetwegen Paracetamol. Aber es klassifiziert eben diese bestimmte Subgruppe, und da finden wir eigentlich wahrscheinlich unisono die Indikation sehr treffend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Darf ich noch eine Nachfrage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Grell:** In Leitlinien, die Sie auch herausgeben, ist Kopfschmerz durchaus ein Leitsymptom bei der chronischen Polysitis. Insofern ist es bei der Freiverkäuflichkeit von NSAR eher naheliegend, dass Patienten NSAR oder ASS nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bachert oder Herr Chaker. – Wer fängt an? Herr Bachert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Natürlich haben die Patienten auch Kopfschmerzen. Das ist aber ein ganz anderer Schmerz, als wenn sie zum Beispiel einen frontalen Stirnkopfschmerz haben, weil sie eine chronische Sinusitis haben. Das ist eigentlich mehr ein dumpfes Gefühl, dass es drückt. Da sitzt viel Masse in dieser Nasennebenhöhle, die nicht heraus kann, da sitzt viel Sekret drin und Druck über das Gewebe. Früher habe ich häufiger mal gesagt: Eigentlich machen Nasenpolypen keine Schmerzen, bis ein Arzt, ein Chirurg, dran war und versucht hat, die zu operieren. Dann machen sie zum Teil Schmerzen. Dann bekommen Sie richtige Stirnkopfschmerzen. Aber zum eigentlichen Krankheitsbild gehört das viel weniger als bei der CRS ohne Nasenpolypen. Die Nasenpolypen können Sie in der Praxis mit dem Blakesley herausnehmen, und der Patient hat beim Herausnehmen noch nicht einmal Schmerzen. Eigentlich sind die sehr erträglich, wobei es dieses Druckgefühl gibt. Das ist aber mit dem eigentlichen Kopfschmerz nicht vergleichbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bachert. – Herr Chaker.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Kopfschmerzen sind ein Kann-Kriterium, ganz sicherlich kein Muss-Kriterium. Sie beziehen sich in erster Linie auf chronische Sinusitis ohne Nasenpolypen. Natürlich gibt es Patienten mit Polypen, die Kopfschmerzen haben. Wenn diese Over the Counter zu Aspirin greifen würden, besteht ein 30-prozentiges Risiko einer anaphylaktischen Reaktion. Das heißt, unser Job ist es tatsächlich, diesen Patienten anderweitige Hilfsmittel zur Hand zu geben, in diesem Fall zum Beispiel nicht steroidale Antiphlogistika wie Paracetamol.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Grell, okay?

**Frau Dr. Grell:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Frau Schütt, dann Frau Müller, Frau Afraz und Frau Biester. – Frau Schütt, bitte.

**Frau Schütt:** Ich habe eine Frage an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben jetzt noch über die Schmerzen nach der Operation nachgedacht, stimmt's? Tut nicht weh, bis ein HNO-Doktor dran war und operiert hat. Darüber denke ich heute Abend noch ein wenig nach. – Bitte, Frau Schütt.

**Frau Schütt:** Wie hoch ist der Anteil von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die keine intranasalen Kortikoide bekommen, und welche Gründe liegen dafür vor? Als Zweites würde mich noch interessieren, wie das Mometason im vorliegenden Anwendungsgebiet bei diesen Patienten dosiert wird.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Wir tun eigentlich nichts anderes, als zu predigen, dass man Nasenpolypen mit topischen Steroiden behandelt, und zwar zweimal täglich, also doppelte Dosis wie bei der allergischen Rhinitis, egal welches dieser Steroide das ist. Wenn das immer noch nicht verstanden wurde, dann ist es schlimm. Es ist aber so: Sie müssen sich vorstellen, und Sie sehen das auch an dieser Studie mit Dupilumab: Die Patienten, die ihr Steroid über das Jahr bekommen haben, haben mit ihrer Polypengröße nicht reagiert, die Polypen sind gleich groß geblieben. Das zeigt Ihnen sehr deutlich, dass ab einem bestimmten Entzündungsgrad und der Größe der Polypen diese topischen Steroide, auch wenn sie unter einer Studie ausgesprochen gut genommen werden, weil alles kontrolliert wird, an den Nasenpolypen nichts mehr machen. Da kann ich mir schon vorstellen, dass so mancher Patient sagt: Na, was soll ich denn damit?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung? Herr Klimek.

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Wir sprechen tatsächlich von den Patienten, die trotz Nasenpolypen quasi maximal in einem steady state sind und sich definitiv nicht mehr verbessern, meistens sogar unter den nasalen Steroiden weiter verschlechtern. Das sind die Patienten, um die es hier geht. Es gibt auch andere Patienten, die für dieses Präparat nicht infrage kommen. Das sind diejenigen Patienten, die mit einem nasalen Steroid gut therapiert sind. Auch diese Patienten haben und behandeln wir. Das sind aber die, die definitiv wahrscheinlich höchstens einmal operiert werden und dann mit einem nasalen Steroid so gut kontrolliert sind, dass sie weder eine weitere Operation noch ein solches Biologikum brauchen. Das ist aber nicht die Zielgruppe für dieses Präparat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Chaker, Sie haben genickt. Sie sehen das genauso? – Okay. Frau Schütt, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Schütt:** Ich habe noch eine kurze Nachfrage. Habe ich das richtig verstanden, dass die Patienten, die jetzt für das Dupilumab infrage kommen, die Patienten sind, die trotz topischer Steroide nicht gut eingestellt sind; also die Patienten, die weiterhin einen Bedarf für die Therapie haben? Patienten, die gut eingestellt werden, würden das Dupilumab nicht bekommen?

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Ganz genau richtig. Ich würde tatsächlich, wenn ein Patient zu mir käme, der sagt, dass er für einen Zeitraum X kein topisches Steroid genommen hat, den Patienten erst einmal einstellen. Wenn er anspricht, braucht er dieses Dupilumab nicht. Auf jeden Fall müssen diese Patienten unter topischem Steroid weiterhin Beschwerden haben oder sogar progredientes Polypenwachstum, und das haben die tatsächlich auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klimek. – Herr Chaker, ebenso?

(Zuruf Herr PD Dr. Chaker)

Herr Bachert auch? Okay. – Frau Schütt?

**Frau Schütt:** Gut. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eigentlich eine Frage zu den Safety-Daten, aber vorher hätte ich noch eine kurze Nachfrage zu dem, was eben diskutiert wurde. Sie haben ausgeführt, Herr Prof. Klimek, dass Patienten erst dann für Dupilumab infrage kommen, wenn sie auf topische Steroide nicht ansprechen. Nun haben wir hier das Anwendungsgebiet: Patienten, die für systemische Steroide und/oder chirurgische Eingriffe nicht ausreichend kontrolliert werden können. Gehe ich richtig in der Annahme, dass die Eskalation so läuft: topische Steroide, dann erst systemische oder OP und dann Dupilumab, also dass es praktisch noch dazwischengeschaltet ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klimek.

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Absolut richtig. Ich würde es einmal so formulieren: Die topischen Steroide sind die Basistherapie. Das wird jeder Patient bekommen. Das ist der absolute Therapiestandard in Deutschland, und man kann wirklich sagen weltweit, und dann in der Eskalation, die Sie genannt haben. Es gibt Patienten, die aus welchen Gründen auch immer keine systemischen Steroide bekommen können. Die könnten dann quasi direkt eine Operation bekommen. Ansonsten ist die Eskalation topisches Steroid/systemisches Steroid und dann Operation. Es gibt auch Patienten, die aus welchen Gründen auch immer für eine Operation nicht geeignet sind. Das sind dann die, die langzeitsystemische Steroide bekommen und dann die entsprechenden unerwünschten Wirkungen auch, völlig richtig, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Dann kommt die zweite Frage zur Safety. Sie sind gerade auf die unerwünschten Wirkungen eingegangen. Ein Problem in der Studie war nach Auffassung des IQWiG, dass sich die Nebenwirkungen von der Symptomatik bei der UE-Erhebung praktisch nicht trennen ließen. Daraus ergeben sich auch deutliche Unsicherheiten. Jetzt ist meine Frage: Könnten Sie dazu ein wenig ausführen, warum es hier nicht möglich ist, wenn man die spezifischen UEs anschaut, die entsprechend zuzuordnen? Wie sind die Nebenwirkungen dieser Basistherapie der topischen Steroide, die die Patienten bekommen? Wie sind die Nebenwirkungen von Dupilumab, und wie sind die Symptome der Erkrankung, und inwiefern gibt es da Überschneidungen? Oder wäre es vielleicht doch möglich, mit einer Bewertung sozusagen diese beiden Gruppen zumindest teilweise zu trennen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte von den Praktikern?

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Darf ich noch mal fragen: Sie meinen so Sachen wie Asthma zum Beispiel oder Nasenpolypen selbst als unter den Nebenwirkungen aufgelistet?

**Frau Dr. Müller:** Die Nebenwirkungen werden als unerwünschte Ereignisse erfasst. Unerwünschte Ereignisse ist alles, was dem Patienten passiert, was er nicht gerne hat, was unerwünscht ist. Das können sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome der Erkrankung sein. Nun gibt es die Möglichkeit, dass man versucht, damit man die Symptome nicht doppelt erfasst – wir erfassen die hier, und sehen auch einen Vorteil – die herauszurechnen. Jetzt ist die Frage: Welche Überschneidungen gibt es da? Welche Symptome treten typischerweise bei der Erkrankung auf, und inwiefern gibt es da eine große Überschneidung zu den Nebenwirkungen der hier eingesetzten Prüfmedikamente?

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** So wie ich das verstehe, ist das Einzige, was relativ spezifisch ist, dass es bei der Injektion zum Beispiel zu Rötungen in der Haut kommen kann. Das sind Patienten, die das selbst machen. Ansonsten ist mir spezifisch da eigentlich wenig aufgefallen. Natürlich haben diese Patienten einen gewissen Teil von komorbidem Asthma, und wenn Sie sich die Zahlen anschauen, dann sind die in der Placebogruppe auch immer etwas höher, dass sie zum Beispiel einen Asthmaanfall oder eine Rhinopharyngitis bekommen. Das liegt in der Erkrankung selbst. Diese Patienten haben oft diese Komorbiditäten, wie wir das nennen, wobei die Anzahl unter der Therapie heruntergeht, also kleiner ist als in der Placebogruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen, Herr Klimek oder Herr Chaker? – Herr Klimek.

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Ich würde auch sagen, dass klinisch im Wesentlichen die – in Anführungszeichen – „Infektanfälligkeit“ ein Parameter ist, der vielleicht zu Überschneidungen führen könnte. Für dieses Präparat ist in anderen Indikationen gezeigt worden, dass im Bereich der oberen Atemwege eine gehäufte Infektanfälligkeit aufgetreten war. Das ist aber interessanterweise gerade bei dieser Studie gar nicht der Fall. Das könnte tatsächlich darin begründet liegen, dass diese Patienten überzufällig häufig durch ihre Erkrankung an Infekten, gerade auch den reinen Atemwegsinfekten, gehäuft leiden. Hier gab es aber keine statistisch nachweisbaren Effekte, die gezeigt werden konnten, sodass man sagen muss, das ist in meinen Augen klinisch betrachtet die einzige Überschneidung, die es geben könnte. Aber da es keinen Unterschied gab, ist es sicherlich nichts, was dem Präparat anzulasten wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klimek. – Herr Chaker.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Ich sehe klinisch keine relevanten Unterschiede zwischen Active Treatment und Placebo bei den Adverse Events, so, wie ich das bewerten würde. Natürlich liegt es in der Natur der Sache, the nature of the beast, wie man so schön sagt, dass bestimmte Symptome in den Gruppen bezogen auf die Atemwege prononciert auftreten. Aus meiner Erfahrung – ich habe vor zehn Jahren das erste Anti-IL-4-Drug in London eingesetzt – werden diese Antikörper hervorragend toleriert. Natürlich werden wir im echten Leben Nebenwirkungen erfassen müssen, und die Firmen werden das entsprechend über die Bilanz aufnehmen. Aber aus den Studien heraus sehe ich momentan in dem mir zur Verfügung stehenden Datenmaterial keine klinisch relevanten und signifikanten Adverse Effects – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich höre Sie nicht mehr, Herr Chaker. Herr Chaker?

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Ja, ich bin da. Ich höre Sie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben Sie zum Schluss nicht mehr gehört. Vielleicht können Sie das noch einmal wiederholen.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Ich fasse noch einmal zusammen: Ich sehe keine klinisch relevanten und signifikanten Adverse effects zwischen Placebo und aktive Treatment zum jetzigen Zeitpunkt. Wir werden in Real Life – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Immer, wenn er mit dem Real Life anfängt, dann wackelt es. Das reale Leben ist offenbar nichts, das wir hier so vertragen können. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich glaube, teilweise wurde es missverstanden. Mir ging es nicht um den Unterschied zwischen den beiden Studienarmen, mir ging es darum, was das IQWiG gesagt hat: Es gibt ein Problem – und das sehen wir auch so –, wenn man eine Wirksamkeit als Symptom, also Unterschiede bei den Symptomen, erfasst, was wir hier gemacht haben, und den gleichen Vorteil bei den Symptomen sozusagen noch mal bei den Nebenwirkungen verbucht. Das ist der Fall, wenn Symptome auch als Nebenwirkung erfasst werden. Das ist häufig ein Problem. Deshalb war meine Frage, ob man die trennen kann, weil ich mich gefragt habe: Typische Symptome wie Anosmie, Druckgefühl, sind meiner Kenntnis nach nicht typische Symptome von topischen Steroiden oder Dupilumab. Ich nehme das jetzt so mit – das ist eigentlich das, was ich verstanden habe –, dass zumindest Infekte sowohl Nebenwirkungen als auch ein typisches Symptom der Erkrankung sein können; und ansonsten sehen Sie da keine großen Überschneidungen. So habe ich das verstanden. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Klimek nickt.

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Ich nicke und darf auch noch mal mit Audio-Ton sagen, dass ich Ihnen zustimme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Chaker nickt, hebt den Daumen und sagt damit auch im Audioton, dass er dem zustimmt. Herr Bacher? – Auch Daumen hoch, stimmt ebenfalls zu. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Dann geht die gleiche Frage im Zusammenhang damit an den pharmazeutischen Unternehmer: Wäre es möglich gewesen, das so auszuwerten und das herauszurechnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU, wer möchte? – Frau Garbe.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis Deutschland):** Ich denke, das wäre eine Frage für Frau Wolff oder Frau Niemann. Wir können uns jetzt nicht so richtig mit Handzeichen abstimmen. Wer von beiden würde gerne antworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer bewegt sich? Wir suchen gerade; Sekunde. – Frau Niemann.

**Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis Deutschland):** Ich muss ganz ehrlich sagen, ich kann die Frage von meinem Standpunkt aus gerade nicht beantworten. Meiner Meinung nach war dies der Fall, aber ich kann es gerade nicht beantworten. Ich weiß nicht, ob Frau Wolff noch etwas dazu sagen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wolff.

**Frau Wolff (Sanofi-Aventis Deutschland):** Frau Wolff kann dazu leider auch nichts sagen.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis Deutschland):** Frau Müller, ich verstehe Ihre Frage. Das ist in Anlehnung an die neue Dossievorlage, die wir hier noch nicht behandelt haben, dass man die krankheitsspezifischen UEs quasi herausrechnet. Das haben wir definitiv hier nicht getan, das haben Sie schon festgestellt. Ob wir das hätten tun können, da bin ich jetzt, offen gestanden, auch überfragt. Dazu haben wir die Daten zumindest nicht vorliegen, sonst könnten wir die Frage beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bachert.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Ehrlich gesagt, ich habe ein wenig Probleme, die Frage zu verstehen; denn natürlich sind bestimmte Dinge wie Anosmie eigen an die Erkrankung, und wenn ich den Patienten frage, was er für Nebenwirkungen hat, wie wir das immer eifrig tun, dann wird auch der eine oder andere sagen, vielleicht weil er enttäuscht ist, ich rieche noch immer nichts. Dann muss ich das so angeben. Die Frage ist, ob es sinnvoll ist, das in die Adverse Events hineinzurechnen oder nicht; das ist völlig richtig. Aber diese Dinge werden uns immer begleiten, und es gibt durchaus Patienten, bei denen das Asthma nicht so wirklich gut wird, und die werden das auch berichten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe es ja gesagt: In der Erfassung ist das völlig korrekt, es ist ein unerwünschtes Ereignis. Aber bei der Auswertung kann es dazu führen, dass man einen Vorteil in zwei Kategorien wertet, doppelt wertet. Deshalb ist es für eine Auswertung, wenn es möglich ist – das war meine Frage – unter Umständen sinnvoll, das zu versuchen. Aber es wurde hier nicht gemacht.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Aber aus der Sicht des Klinikers: Das Einzige, was ich erfreulich mitgenommen habe, als ich die Adverse Events zum ersten Mal gesehen habe, ist, dass die Patienten weniger obere Atemwegsinfekte hatten. Aber dieser Effekt ist nicht signifikant. Ich würde nie auf die Idee kommen, das als Wirkung zu betiteln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, erledigt? – Dann Frau Afraz, bitte.

**Frau Afraz:** Ich habe zu dem Thema OP eine Frage an die Kliniker, und zwar, ob Sie uns noch einmal genau erklären können, wie eine Indikationsstellung für eine OP in diesem Anwendungsgebiet genau erfolgt, auch wie eindeutig eine solche OP-Indikation ist, insbesondere in der Welt vor Dupilumab. Könnten Sie uns dazu noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Bachert.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Ich kann versuchen, sehr zahm zu bleiben, aber ich kann Ihnen auch durchaus mitteilen, dass das, ich sage mal auf Deutsch, Kraut und Rüben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Damit können wir etwas anfangen. Kraut und Rüben ist gut.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Kraut und Rüben. – Wenn Sie eine eigene Privatpraxis haben und ein Patient kommt zu Ihnen, der beidseits Nasenpolypen hat, dann werden Sie, ich sage jetzt mal freundlich, eher geneigt sein, diesem Patienten eine Operation anzubieten, als wenn der zum Beispiel zu mir käme und ich ihm sagen müsste: Also, die nächsten sechs Monate haben wir aber keine Zeit für Sie, und ich schaue mir nur die schwersten an. Es gibt keine wirklich klaren Anleitungen. Selbst wenn es sie gäbe, fehlt die Kontrolle darauf vollständig und auch die Kontrolle auf das Ergebnis dieser Operationen.

Ich will es noch mal zusammenfassen: Das ist relativ ungerregelt. Wenn ich zum Beispiel ein Biologikum gebe, dann kann man da – – Außer, man gibt die Injektion nicht. Da kann man natürlich kein Ergebnis erwarten, aber ansonsten ist es relativ standardisiert. Jeder kann das richtig machen, egal wie viel Erfahrung er mit Operationen usw. hat. Das ist aus meiner Sicht die absolut bessere Idee, wenn Sie eine schwere Erkrankung klar behandeln wollen. Auch da wird es so sein, dass es Non Responder gibt, wie wir sagen. Dann müssen Sie sich etwas Anderes überlegen, aber das Ergebnis der Operation – – Ich weiß, ich kämpfe gleich mit

meinen Kollegen, die mir alle sagen, ich hätte das nicht sagen sollen; ich operiere selber, aber ich kann ihnen auch sagen, dass es relativ uneinheitlich ist, was für eine Operation unter welchen Umständen wann indiziert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, jetzt müssen sich Herr Chaker und Herr Klimek dann doch zu Wort melden. Wer möchte als Erster? – Herr Klimek.

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Sehr gern. – Ich werde Herrn Bachert überhaupt nicht widersprechen, aber diese mögliche Indikationsstellung beruht trotzdem auf Empfehlungen, die wir als Fachgesellschaften geben. Das ist teilweise heute schon angesprochen worden. Ich bin mir nicht sicher, ob Frau Schütt oder Frau Müller nach der Therapieeskalation gefragt hat. Ein Patient, der Beschwerden hat, Nasenatmungsbehinderung, Druck, Riechverlust, alles, was wir schon besprochen haben, alles an denkbaren Symptomen, wird mit einem nasalen Steroid therapiert, und zwar ausreichend lang. Dieses „ausreichend lang“ ist nicht eindeutig klar definiert, aber es sind definitiv mehrere Monate, und in der Regel sprechen wir da von drei bis sechs Monaten. Dann wird die Therapie eskalieren, wenn die Beschwerden weiterhin bestehen. Es gibt eine in der Regel kurzzeitige Therapie mit systemischen Steroiden, die einen Zeitraum – je nachdem, welches Schema man verwendet – von zehn Tagen bis in der Regel drei Wochen umfasst, und dann wird eine erneute Evaluation gemacht.

Wenn es dann immer noch keine Verbesserung gibt, die Beschwerden identisch und für den Patienten nicht akzeptabel sind, dann wird die Operationsindikation gestellt. Dass das durchaus an unterschiedlichen Zentren auch mal unterschiedlich gehandhabt wird oder die Symptome vielleicht nicht überall identisch erfasst werden – wir haben in den Studien gesehen, dass es hierfür sehr gute Parameter gibt wie krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebögen, diese SNOT beispielsweise oder die Erfassung des Riechvermögens mit dem UPSIT und Ähnliches –, da gibt es durchaus Abweichungen in der klinischen Routine, die nicht überall so gut gegeben sind wie in den Studien. Aber sie sollten überhaupt gegeben und eine solche Therapieeskalation erfolgt sein. Nur wenn die bisherige Standardtherapie keinen Erfolg hat, dann sollte nach unseren Empfehlungen eine Operation erfolgen, ansonsten nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Chaker.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Wir brauchen zwei Dinge für eine Operation: erstens ein fehlendes Ansprechen auf konservative Therapie, zweitens ein entsprechendes anatomisch, pathologisches Korrelat, das eine Intervention quasi rechtfertigt. Es macht keinen Sinn, einem Patienten, der seine rhinitischen oder rhinosinuitischen Symptome nicht kontrollieren kann, eine Operation angedeihen zu lassen, wenn ich dadurch nichts bezwecke. Das heißt, wenn ich zum Beispiel sehe, vor der Stirnhöhle ist eine weitere Zelle, die den Abfluss verhindert, dann kann ich das endoskopisch sehr gut und übrigens sehr viel besser als mit jedem Biologic adressieren. Aber ich glaube, diese beiden Kriterien sollte man wirklich zugrunde legen: fehlendes Ansprechen auf konservative Therapie und ein klares anatomisch pathologisches Korrelat, das man auch handwerklich adressieren kann, wo man hinkommt, und dann natürlich noch die Aussicht auf Erfolg. Ich meine, das muss man mit dem Patienten ganz offen besprechen. Das steht übrigens auch in unserer Leitlinie, also nicht nur in der deutschen, sondern – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt sind Sie wieder weg, Herr Chaker. Herr Chaker, das steht im Übrigen auch in unserer Leitlinie, nicht nur in der deutschen – und dann waren Sie weg.



**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Und dann auch noch in der europäischen, im EPOS. Da steht es auch so drin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Frau Afraz, war das okay.

**Frau Afraz:** Das war okay, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Frau Biester vom IQWiG.

**Frau Biester:** Ich habe eine Anmerkung und eine Frage; beides richtet sich an den pU. Die Anmerkung bezieht sich auf die Frage von Frau Müller zu dem Herausrechnen der krankheitsspezifischen Ereignisse aus den Auswertungen der unerwünschten Ereignisse. Da hat der pU geantwortet, dass das jetzt aufgrund der neuen Anforderungen der Dossievorlagen etwas Neues sei. Dazu möchte ich nur kommentieren, dass das Vorgehen nichts Neues ist. Wir haben schon in zig Dossierbewertungen kommentiert, dass das fehlt. Das ist mittlerweile schon fast Standard und neuerdings auch in den Dossievorlagen aufgeschrieben, das ist richtig. Aber inhaltlich hat das auch vorher schon immer Sinn gemacht.

Die Frage, die ich habe, bezieht sich auf die Erhebung der Lebensqualität. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in dieser Indikation sind ganz zentrale Endpunkte. Was erhoben wurde, sind die Symptome. Herr Klimek hat gerade nebenher den SNOT-22 erwähnt, dass das die Lebensqualität sei. Das sehen wir nicht so, und im Übrigen auch der pU nicht, wie ich finde, auch wenn er im Modul 4 ein paar Items unter Lebensqualität aufgeführt hat, weil er beschreibt, dass der SNOT Symptome misst, die die Lebensqualität beeinträchtigen können. In diesem Anwendungsgebiet keine Lebensqualität zu erheben, finde ich sehr irritierend und deshalb auch die Frage an den pU, ob da Daten zu erwarten sind, ob das in anderen Studien erhoben wird, ob Sie das noch planen, nachzuholen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Frau Niemann.

**Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis Deutschland):** Ich würde dazu kurz etwas sagen: Derzeit werden keine Studien durchgeführt. Es sind einige Studien in Planung, aber ich kann jetzt leider nichts Genaues dazu sagen, weil noch keine gestartet ist. Es ist so, dass der SNOT-22 allgemein – und das ist, glaube ich, eine Frage der Kliniker, wenn man sich mit Klinikern unterhält – als Lebensqualitätsfragebogen anerkannt wird. Deshalb haben wir die Teile des SNOT-22, die sich mit Lebensqualitätsfragen beschäftigen, getrennt im Dossier dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bachert.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Nur ganz kurz: Ich hatte Ihnen Unterlagen geschickt, in denen ich darauf verweise, was in der neuesten EPOS-2020-Leitlinie steht. Dem Satz – das können Sie gerne noch einmal im Original nachlesen –, können Sie entnehmen, dass das unser Quality-of-Life-Fragebogen ist. Das wird so gehandhabt. Ich kann verstehen, warum Sie da kritisch sind, aber das ist im HNO-Bereich eigentlich das Non plus Ultra für das, was wir im Nasennebenhöhlenbereich an Lebensqualität erfassen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klimek.

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Frau Biester, auch von meiner Seite: Wir waren doch sehr irritiert, dass Sie den SNOT-22 nicht als Lebensqualitätsfragebogen akzeptierten. Ich glaube, auch zu verstehen, warum. Man muss wahrscheinlich unterscheiden, dass das ein krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen ist, der krankheitsspezifische Aspekte einbezieht, die allerdings für die Patienten sehr relevant sind, und deshalb heute international, wie Herr Bachert schon sagte, akzeptiert ist als der, wie man so schön sagt, the One-and-only-

Lebensqualitätsfragebogen für genau diese Indikation chronische Rhinosinusitis. Von daher ist das etwas, das wir in Studien immer sehr gern sehen, wenn das verwendet wird, auch in vielen anderen Studien. Deshalb waren wir sehr froh, dass in diesen Studien dieser SNOT-22 erfasst wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir immerhin wechselseitige Irritationen. Frau Biester war irritiert, dass keine Lebensqualität erhoben wurde. Sie als Fachgesellschaft sind irritiert darüber, dass der nicht als Lebensqualität anerkannt wurde. – Herr Chaker, was sagen Sie? Auch der Standard?

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Es ist der Standard. Wir haben das Problem, dass wir bei diesen Patient Related Outcome Measures vielleicht nicht ganz so innovativ sind wie unsere internistischen Kollegen, das muss man klar sagen, die da akademisch vielleicht als konservative Fächer etwas weiter sind. Wir kämpfen eigentlich bei jeder Studie darum, den SNOT-22 benutzen zu können. Insofern sind wir sehr froh, dass wir ihn in dieser Studie hatten. Ich kann nachvollziehen, dass Sie das eventuell weiter trennen möchten. Ein Pro für den SNOT-22 ist natürlich: Weil er nicht verzerrt, weil im Prinzip alle Kriterien gleich gewertet werden, kann man ihn sehr schön wieder auseinanderrechnen und sozusagen daraus einzelne Items trotzdem noch verwerten. Das ist zum Beispiel ein großer Vorteil zu anderen Measures. Wir müssen bessere PROs designen, der Tag hat halt 24 Stunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Vielen Dank. Noch mal: Ich stelle den SNOT-22 als ein sehr relevantes Instrument erst einmal nicht infrage, allerdings zur Erhebung der Symptomatik und finde es auch sehr loblich, dass in dieser Studie so viele Symptome erhoben wurden. Das sieht man in anderen Studien anders, das ist völlig richtig. Ich fand aber schon entscheidend, dass Sie gesagt haben, das wird in der Praxis so gehandhabt. Jetzt füge ich einmal hinzu: Weil Sie vermutlich für die Erhebung der Lebensqualität nichts Besseres haben. Für die Nutzenbewertung ist es aber dennoch so, dass dieser Fragebogen nur für die Symptomatik herangezogen werden kann und nicht zur Erfassung der Lebensqualität. Wenn man einzelne Elemente herausrechnet, heißt das aber immer noch nicht, dass das die Lebensqualität komplett umfasst, weil die neben der Symptomatik noch sehr viel Anderes braucht. Es ist ein ganz breites Feld, das da abgedeckt werden muss. Deshalb reichen einzelne Symptome oder einzelne Aspekte nicht. Entschuldigung, jetzt muss ich doch noch mal eine Frage an den pU richten: Sie haben Studien aufgelegt, in denen Lebensqualität erhoben wird, wissen aber noch nicht, wann die starten, oder ist da auch unklar, ob Lebensqualität erhoben wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Frau Niemann so verstanden, dass das noch unklar ist, aber bitte, Frau Niemann.

**Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis Deutschland):** Genau. – Wir möchten etwas durchführen, aber wir können noch nicht zusagen, dass es durchgeführt wird. Im Moment haben wir keine Langzeitstudien, die das weiter angehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Biester, das war's?

**Frau Biester:** Nein. Das war ein Fehler, dass ich mich noch mal gemeldet habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch eine Frage zur Patientenrelevanz bzw. zur Belastbarkeit des Endpunktes Reduktion der Operation. Die eine Frage geht an die klinisch tätigen Kollegen:

Wenn nach den Kriterien „Kraut und Rüben“ operiert wird, wie verlässlich ist dann dieser Parameter? Die andere Frage zu diesem Aspekt geht an den pU. Sie haben das ursprünglich als Indikationsgebiet beantragt und dann zurückgezogen. Könnten Sie das näher erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fangen wir mit den Klinikern an. Herr Bachert, Sie haben die Kraut-und-Rüben-Theorie eingeführt.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Ich meine das natürlich nur für die belgischen Ärzte, nicht für die deutschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und für diejenigen, die privat behandeln, glaube ich, hatten Sie gesagt.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Das ist genau der Punkt. Folgendes: Es werden, wie Herr Klimek das gesagt hat, bestimmte Operationen vorgeschlagen, wobei man, wenn man sich die Literatur durchliest, verschiedene Vorschläge von verschiedenen durchaus eminenten Persönlichkeiten im HNO-Bereich bekommt. Das ist nicht einheitlich. Was im täglichen Leben daraus gemacht wird, ist sehr vom Ausbildungsstand der Kollegen abhängig und davon, wie oft sie das machen. Es gibt Leute, die sich wirklich sehr viel damit beschäftigen, ich glaube aber auch, dass an universitären Kliniken sicherlich ein hoher Standard gewährleistet ist. Aber je mehr Sie das sozusagen in die Peripherie geben, desto weniger wird das standardisiert durchgeführt werden.

Im Grunde müssten Sie – aber als Patient sind Sie damit überfordert – mit Ihrem Doktor besprechen, welche Operation denn nun gemacht wird. Er wird Ihnen sagen, er nimmt die Nasenpolypen weg und macht alle Nasennebenhöhlen auf und auch dort nimmt er die Polypen raus; das ist das Normale. Aber das ist wirklich von der Rezidivrate deutlich höher, als wenn ich zum Beispiel die darunterliegende Schleimhaut mit wegnehme, was die Operation deutlich verlängert, aber ein sehr viel besseres Langzeitergebnis hat. Dafür sind aber die meisten Kollegen gar nicht trainiert. Das heißt, Sie haben eine gewisse Variabilität, mit der Sie leben müssen, wobei, wenn ich dem Patienten die Polypen herausnehme, die in der Nase sind – mehr brauche ich gar nicht machen –, dann wird er schon einen deutlichen Unterschied im Sinne von Durchgängigkeit zum Beispiel merken, dann kann er durch die Nase atmen, hat vielleicht für eine Weile wieder Geruchssinn. Aber das wird nicht besonders lange gut sein. Da muss ich dann zum Beispiel wieder auf topische Steroide bauen, um das so lange wie möglich zu halten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klimek, nachdem, was Herr Bachert jetzt sagt, hat Frau Grell recht. Der Endpunkt ist dann doch nicht so belastbar, oder?

**Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC):** Die Situation in der Routineversorgung mag eine andere sein als die in dieser Studie. Ich glaube, Ihre Frage bezog sich auf die Studienergebnisse, und da ist die Standardisierung erheblich besser gegeben, weil wir diese Eskalationsstufen, über die wir gerade gesprochen haben, in der Studie alle schon eingebaut hatten. Das heißt, das hatten die Patienten alle schon bekommen, um überhaupt in die Studie aufgenommen werden zu können. Von daher ist Kraut und Rüben hier nicht mehr gegeben, sondern es handelte sich um das ausselektierte Patientenkollektiv, das überhaupt in die Studie kommen konnte. Alle anderen Patienten waren überhaupt nicht in der Lage, in die Studie zu kommen und deshalb vorher aussortiert. Ich glaube, man muss ganz klar unterscheiden, dass das im allgemeinen Leben an der einen oder anderen Stelle so sein mag, aber in diesen Studien gerade nicht. Da war das sehr klar definiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich würde es gern noch präziser hören. An der einen oder anderen Stelle mag es vielleicht keine Orientierung an Empfehlungen oder an absolut belastbaren Abgrenzungskriterien geben, aber der entscheidende Punkt war doch der, über den wir am Anfang diskutiert haben: Für wen kommt der hier in Rede stehende Wirkstoff überhaupt in Betracht? Da sollte man eigentlich in der Regel davon ausgehen, dass diese Therapieeskalation im eben von Ihnen beschriebenen Sinne irgendwie erfolgt und nicht nur an universitären Zentren oder in der Studie eine saubere Abgrenzung stattfindet, und je weiter ich in die Peripherie komme, mehr oder weniger dem Zufall überlassen wird, ob operiert oder ein Biologicum eingesetzt wird. Ich glaube, das müssen wir noch etwas klarer herausarbeiten. Wir können in den Nutzenbewertungsbeschluss nicht schreiben: Wir halten es in den Fällen für angezeigt, wo nach Kraut-und-Rüben-Theorie gegen eine Operation oder für eine Operation oder weiß was eine Entscheidung getroffen wurde. – Also, Herr Chaker, vielleicht noch mal zwei Takte dazu. Ich würde das ungern so stehenlassen, dass man jetzt sagt: Da gibt es so eine große Streubreite. Wenn dem so wäre, müsste man in der Tat Fragen stellen, die über das, was wir bisher diskutiert haben, hinausgehen. – Herr Chaker, bitte.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Wenn ich das ganz kurz mal verifizieren darf: Wir hatten von Frau Grell die Frage zum Endpunkt Studie bekommen. Korrekt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC):** Dann würde ich diese Antwort auch nur auf die Studie beziehen und voll und ganz Herrn Prof. Klimek folgen, dass wir in den Studien sehr klar prädefinierte Exitpunkte hatten: Wer hat eine Exazerbation und ist damit Therapieversager und wird operiert? Wir haben im echten Leben eine andere Bandbreite, weil Patienten anders in einer größeren Breite einfach in diese Therapien eingeschlossen werden, und wir haben einen anderen Erfahrungsschatz unserer behandelnden Kolleginnen und Kollegen. Das müssen wir anerkennen, und dafür haben wir Leitlinien. Diese Leitlinien habe ich vorhin kurz skizziert. Sie geben eigentlich schon einen klaren Kompass, wie ich mich dazu zu verhalten habe. Im Übrigen haben wir in Deutschland das Korrektiv der Möglichkeit der Überweisung an spezialisierte Zentren, zum Beispiel an Universitätskliniken, und ich bin mir sehr sicher, dass es sehr kompetente Kollegen in Praxen gibt, die genau wissen, wann und wie sie operieren, und es gibt wiederum welche, die sagen, in dem Falle hole ich mir die Expertise eines zweiten ärztlichen Kollegen dazu. Aber darüber sprechen wir nicht, weil die Frage von Frau Grell eine ganz andere war. Das heißt, die Frage war, ob der Endpunkt geeignet ist, und der Endpunkt ist geeignet und hat mit Kraut und Rüben nichts zu tun, sondern er war sehr klar definiert.

Im echten Leben werden wir sehr viel weniger Therapieversager sehen, weil wir durchaus davon ausgehen können, dass diese Patienten multimodal behandelt werden, das heißt, die bekommen ... (akustisch nicht verständlich) und Biologic. Hoffen wir, dass das funktioniert. Wenn es nicht funktioniert, müssen wir davon ausgehen, dass diese Patienten möglicherweise dafür nicht geeignet sind. Und nur diese Patienten werden dann entweder operiert oder wir gehen davon aus – und das ist ongoing research, dafür wird es wahrscheinlich nicht nur ein Biologic geben –, dass es möglicherweise dahingehend weiterentwickelt wird, dass wir so etwas wie Endotypen haben werden, dass wir irgendwann sagen werden: Wir geben dem Patienten, der bei dem Biologic versagt hat, vielleicht ein anderes oder eine andere Form von Therapie, zum Beispiel Chirurgie. Da sind wir nicht. Diese Evidenz generieren wir aktuell in täglichen klinischen Studien. Das hat nichts damit zu tun, dass eine Pharmafirma irgendwelche Studien sponsert, sondern das ist tatsächlich Endotyping, das ist akademische Wissenschaft.

Ich hoffe, dass das vielleicht dazu beiträgt, das ein wenig aufzulösen. Für unsere niedergelassenen Kollegen: Klarer Kompass Leitlinie, und wir wissen, was in Label in der Packungsbeilage steht, und für diejenigen, die akademisch arbeiten: Der Auftrag Endotyping, genau schauen, warum Patienten Therapieversager sind, und was dann die Optionen sind. Wir sind in einem lernenden System unterwegs, das ist nicht das Ende der Fahnenstange.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Chaker. Ich verstehe schon noch den Unterschied zwischen der Studienpopulation und dem realen Leben. Ich sage nur: Wenn Frau Grell nach der Relevanz des Endpunktes fragt, dann stellt sie nicht in Zweifel, dass die Patienten in der Studie sauber diagnostiziert worden sind, sondern die Frage ist: Spielt dieser Endpunkt in einer Kraut-und-Rüben-Therapie eine Rolle? Ja oder Nein. Ich nehme das aber jetzt, wie Sie und Herr Prof. Klimek es gesagt haben: Es gibt Leitlinien, es gibt Empfehlungen, und wir gehen zunächst einmal davon aus, dass diese Leitlinien und Empfehlungen von jedem nach den Regeln der ärztlichen Kunst praktizierenden HNO-Arzt nach bestem Wissen und Gewissen angewandt werden. Wenn er sich selber dazu außerstande sieht, dann holt er sich Expertise. Das war der Punkt. Dass man in der Studie die Patienten sauber diagnostiziert und durchbehandelt, ist klar. Die Frage ist nur: Ist der Endpunkt dann in der breiten Versorgung relevant, und insofern gibt es da durchaus einen Zusammenhang. Das war das, was Frau Grell adressiert hatte. – Jetzt hat sich noch mal Herr Bachert gemeldet und dann gebe ich an Frau Grell weiter.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld):** Ich bin völlig d'accord, dass die Operation als Endpunkt geeignet ist, ganz klar; denn zu dem Zeitpunkt sagt man: Ich komme hier nicht weiter und gehe zur Operation. Was aber nicht klar ist: Was war denn die vorherige Operation, und, und, und? Ich habe eben noch einmal nachgeschaut, das mittlere Zeitfenster zwischen der vorherigen Operation und dem Beginn der Dupilumab-Therapie lag bei sieben Jahren. Also, das ist irrelevant. Ich nehme meine Bemerkung zurück.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell noch mal. Ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Grell:** Herr Prof. Hecken, wären Sie so nett, die Frage an den pU zu geben? Er hatte Reduktion von Operationen und systemischen Kortikosteroidgaben beantragt, warum er das bei der EMA zurückgezogen hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, pU, Frau Zietze.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis Deutschland):** Ich kann das gern klarstellen, Frau Dr. Grell. Wir haben das nicht zurückgezogen, sondern das ursprüngliche Anwendungsgebiet, das wir eingereicht haben, umfasste diesen Endpunkt mit. Es gibt aber Leitlinien bei der EMA, die genau vorschreiben, welche Teile welche Informationen enthalten, und in den Abschnitt 4.1, in dem wir es ursprünglich hatten, gehört nur die Indikationsformulierung hinein. Einzelne Ergebnisse zu Endpunkten werden unter 5.1 genannt; und genau da sind sie sozusagen auch hingewandert. Dort finden sie sich in der Fachinformation. Das ist auf Basis der eindrücklichen Ergebnisse trotzdem in der Fachinformation erwähnt worden. Sie haben es gesagt, wir haben deutliche Therapieeffekte. Wenn ich das noch mal erwähnen darf: Wir haben unter Dupilumab ein Risiko, das etwa 76 % geringer ist, als unter der Vergleichstherapie eine OP zu haben. Das ist vorhanden, wir haben das nicht zurückgezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich finde das jetzt leider für den MDK sehr wichtig, weil im EPAR steht: This part of the indication was therefore dropped by the applicant. Das könnte man so lesen, als wenn das eine abgelehnte Zulassung wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Zietze.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis Deutschland):** Das kann ich nicht bestätigen. Das ist nicht abgelehnt, sondern lediglich auf Basis dieser Leitlinie verschoben worden, die ich eben erwähnt habe, zu der man sozusagen keine Efficacy Claims oder Aussagen zur Efficacy in der Fachinformation im Abschnitt 4.1 nennt.

**Frau Dr. Grell:** Danke an Sanofi.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die vergangenen 75 Minuten, in denen wir uns doch sehr intensiv mit dem Therapiegebiet und dem Wirkstoff beschäftigt haben, zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Garbe, bitte.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis Deutschland):** Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. – Ich fasse noch einmal die für uns wesentlichen Aspekte der heutigen Diskussion zusammen. Dupilumab ist als erstes zugelassenes Biologikum im Anwendungsgebiet eine neue zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, die trotz einer Vortherapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass für diese Patienten bisher keine weitere Therapieoption zur Verfügung stand, die Zulassung von Dupilumab also einen ganz entscheidenden Schritt in der Therapie dieser Patienten darstellt. Auch wenn die CRSwNP zunächst banal klingen mag, stellt die Erkrankung für die betroffenen Patienten eine starke Beeinträchtigung dar. Für das gesamte Spektrum der schweren krankheitsspezifischen Symptome, die bei den Patienten zu Beginn der Studien vorlagen, wird unter Dupilumab als Add on zu intranasalen Kortikosteroiden eine signifikante und große Verbesserung erreicht. Diese Verbesserung sehen wir insbesondere bei der nasalen Obstruktion und sehr anschaulich – und das haben wir heute auch diskutiert – bei der Reduktion von weiteren Nasennebenhöhlenoperationen sowie des langfristigen Einsatzes von systemischen Kortikosteroiden und deren Minimierung des Risikos für deren Nebenwirkungen bzw. Komplikationen. Die Daten zu Woche 52 zeigen darüber hinaus, dass die Verbesserung der Symptomatik der Therapie mit Dupilumab nachhaltig ist, und aus unserer Sicht liegt damit ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dupilumab vor. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Garbe, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden und an der Diskussion teilgenommen haben. Wir werden das, was jetzt diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Nochmals danke an alle. Damit ist auch die Unterausschusssitzung für heute beendet.

Schluss der Anhörung: 17:16 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-093 Dupilumab**

Stand: Juni 2019



## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Dupilumab

[Add-on-Therapie bei schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP)]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

operative Resektion

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab Dupixent®	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag:</u>            Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), bei denen frühere Therapien mit systemischen Kortikosteroiden und/oder eine Operation versagten oder bei denen eine derartige Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht geeignet ist.            Dupixent ist angezeigt, um die Notwendigkeit einer Operation und die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrollierter, schwerer CRSwNP zu reduzieren. (vorläufige deutsche Übersetzung)</p> <p><i>“Dupixent is indicated as an add-on treatment of adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) who previously failed or are intolerant or contraindicated to systemic corticosteroids and/or surgery. Dupixent is indicated to reduce the need for surgery and systemic corticosteroid use in adult patients with inadequately controlled severe CRSwNP.”</i></p>
<b>Glucokortikoide (topisch)</b>	
Mometasonfuroat (generisch) R01AD09 z.B. Nasonex® Nasenspray	<p>Nasonex ist zur Anwendung bei Erwachsenen und bei Kindern ab 3 Jahren zur symptomatischen Behandlung einer saisonalen allergischen oder perennialen Rhinitis bestimmt.            Nasonex Nasenspray ist zur Behandlung einer <u>Polyposis nasi</u> bei Patienten ab 18 Jahren angezeigt</p>
Budesonid R01AD05 (generisch) z.B. Budesonid acis® Nasenspray	<p>Symptomatische Behandlung und Vorbeugung von saisonalem und ganzjährigem allergischen Schnupfen einschließlich Heuschnupfen sowie <u>Nasenpolypen</u>.</p>
<b>Glucokortikoide (systemisch), z.B.</b>	
Prednison H02AB07	<p>Erkrankungen der oberen Luftwege            – schwere Verlaufsformen von Pollinosis und Rhinitis allergica, nach Versagen intranasal verabreichter Glucocorticoide (DS: c) [...]</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(generisch)  
z.B.  
Prednison  
ratiopharm

### Antibiotika, z.B.

Doxycyclin  
J01AA02  
(generisch)

Doxycyclin ist angezeigt bei Infektionen, die durch Doxycyclin-empfindliche Krankheitserreger verursacht sind (siehe Abschnitt 5.1), insbesondere bei:

- Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereiches
  - akute Schübe chronischer Bronchitis
  - **Sinusitis**
  - Otitis media
  - Pneumonie durch Mykoplasmen, Rickettsien oder Chlamydien

[...]

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Doxycyclin zu berücksichtigen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-093 (Dupilumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 11. Juni 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	22
3.4 Leitlinien.....	39
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	79
Referenzen .....	82

## **Abkürzungsverzeichnis**

AMT	appropriate medical therapy
AR	allergic rhinitis
ARS	acute rhinosinusitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CRS	chronic rhinosinusitis
CRSsNP	chronic rhinosinusitis without nasal polyps
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICAR:RS	International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), bei denen frühere Therapien mit systemischen Kortikosteroiden und / oder eine Operation versagten oder bei denen eine derartige Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht geeignet ist.

Dupixent ist angezeigt, um die Notwendigkeit einer Operation und die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrollierter, schwerer CRSwNP zu reduzieren.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronische Rhinosinusitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 402 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 19 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse/ IQWiG Berichte identifiziert werden.

### 3.2 Cochrane Reviews

---

#### Head K et al., 2016 [6].

Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis

##### **Fragestellung**

To assess the effects of systemic and topical antibiotics in people with chronic rhinosinusitis

##### **Methodik**

##### Population:

- Patients with chronic rhinosinusitis, whether with polyps or without polyps

##### Intervention:

- macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin);
- tetracyclines (e.g. **doxycycline**);
- beta-lactams (e.g. penicillins/cephalosporins) with/without clavulanic acids;
- quinolones

##### Komparator:

- placebo or no intervention;
- another class of antibiotics;
- the same type of antibiotic, which is either:
  - given for a different duration;
  - given at a different dose;
- other treatments for chronic rhinosinusitis, including:
  - intranasal corticosteroids;
  - oral/systemic steroids;
  - the same type of antibiotic but given for a different duration;
  - the same type of antibiotic but given at a different dose.

##### Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- September 2015



Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 RCTs (n=293)

Charakteristika der Population:

- All studies compared systemic antibiotics with placebo or another pharmacological intervention. Four studies recruited only adults and one only children.
- Three used macrolide, one tetracycline and one a cephalosporin-type antibiotic.
- Three recruited only patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps, one recruited patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and one had a mixed population.
- Three followed up patients for 10 to 12 weeks after treatment had finished.

Qualität der Studien:

- Moderat bis niedrig

	Zeng 2011	Wailwork 2006	Videler 2011	Van Zele 2010	Otten 1994	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	?	?	
Allocation concealment (selection bias)	?	?	+	?	?	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-	+	+	?	?	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	-	+	+	?	?	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	-	-	+	
Selective reporting (reporting bias)	?	?	?	?	?	
Other bias	?	?	+	?	?	

Risk of bias' summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each study.

Studienergebnisse:

- Three studies compared antibiotics with placebo (176 participants)
  - One study (64 participants, without polyps) reported disease-specific HRQL using the SNOT-20 (0 to 5, 0 = best quality of life). At the end of treatment (three months) the SNOT-20 score was lower in the group receiving macrolide antibiotics than the placebo group (mean difference (MD) -0.54 points, 95% confidence interval (CI) -0.98 to -0.10), corresponding to a moderate effect size favouring antibiotics (moderate quality evidence). Three months after treatment, it is uncertain if there was a difference between groups.
  - One study (33 participants, with polyps) provided information on gastrointestinal disturbances and suspected allergic reaction (rash or skin irritation) after a short course of tetracycline antibiotic compared with placebo. We are very uncertain if antibiotics were associated with an increase in gastrointestinal disturbances (risk ratio (RR) 1.36, 95% CI 0.22 to 8.50) or skin irritation (RR 6.67, 95% CI 0.34 to 128.86) (very low quality evidence).

- Systemic antibiotics plus saline irrigation and intranasal corticosteroids versus placebo plus saline irrigation and intranasal corticosteroids (1 Studie)
  - One study (60 participants, some with and some without polyps) compared a three-month course of macrolide antibiotic with placebo; all participants also used saline irrigation and 70% used intranasal corticosteroids. Disease-specific HRQL was reported using SNOT-22 (0 to 110, 0 = best quality of life). Data were difficult to interpret (highly skewed and baseline imbalances) and it is unclear if there was an important difference at any time point (low quality evidence). To assess patient-reported disease severity participants rated the effect of treatment on a five-point scale (-2 for “desperately worse” to 2 for “cured”) at the end of treatment (three months). For improvement in symptoms there was no difference between the antibiotics and placebo groups; the RR was 1.50 (95% CI 0.81 to 2.79; very low quality evidence), although there were also slightly more people who felt worse after treatment in the antibiotics group. There was no demonstrable difference in the rate of gastrointestinal disturbances between the groups (RR 1.07, 95% CI 0.16 to 7.10). General HRQL was measured using the SF-36. The authors stated that there was no difference between groups at the end of treatment (12 weeks) or two weeks later.
- Systemic antibiotics versus intranasal corticosteroids (1 Studie)
  - One study (43 participants, without polyps) compared a three-month course of macrolide antibiotic with intranasal corticosteroids. Patient-reported disease severity was assessed using a composite symptom score (0 to 40; 0 = no symptoms). It is very uncertain if there was a difference as patient-reported disease severity was similar between groups (MD -0.32, 95% CI -2.11 to 1.47; low quality evidence).
- Systemic antibiotics versus oral corticosteroids (1 Studie)
  - One study (28 participants, with polyps) compared a short course of tetracycline antibiotic (unclear duration, ~20 days) with a 20-day course of oral corticosteroids. We were unable to extract data on any of the primary efficacy outcomes. It is uncertain if there was a difference in gastrointestinal disturbances (RR 1.00, 95% CI 0.16 to 6.14) or skin irritation (RR 2.00, 95% CI 0.20 to 19.62) as the results for these outcomes were similar between groups (very low quality evidence).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

We found very little evidence that systemic antibiotics are effective in patients with chronic rhinosinusitis. We did find moderate quality evidence of a modest improvement in disease-specific quality of life in adults with chronic rhinosinusitis without polyps receiving three months of a macrolide antibiotic. The size of improvement was moderate (0.5 points on a five-point scale) and only seen at the end of the three-month treatment; by three months later no difference was found. Despite a general understanding that antibiotics can be associated with adverse effects, including gastrointestinal disturbances, the results in this review were very uncertain because the studies were small and few events were reported.

No RCTs of topical antibiotics met the inclusion criteria.

More research in this area, particularly evaluating longer-term outcomes and adverse effects, is required.

---

**Head K et al., 2016 [5].**

Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic Rhinosinusitis

**Fragestellung**

To assess the effects of a short course of oral corticosteroids as an adjunct ('add-on') therapy in people with chronic rhinosinusitis who are already on standard treatments.

**Methodik**

Population:

- Patients with chronic rhinosinusitis, whether with polyps or without polyps

Intervention:

- prednisone;
- prednisolone;
- methylprednisolone;
- hydrocortisone;
- cortisone acetate.

Komparator:

- oral steroids plus intranasal corticosteroids versus placebo or no treatment plus intranasal corticosteroids

Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=2 (n=78)

Charakteristika der Population:

- Both the populations and the 'standard' treatments differed in the two studies
- One trial in adults with nasal polyps included 30 participants. All participants used intranasal corticosteroids and were randomised to either short-course oral steroids (oral methylprednisolone, 1 mg/kg and reduced progressively over a 21-day treatment course) or no additional treatment.
- One trial in children (mean age of eight years) without nasal polyps included 48 participants. The trial compared oral corticosteroids (oral methylprednisolone, 1 mg/kg and reduced

progressively over a 15-day treatment course) with placebo in participants who also received a 30-day course of antibiotics.

#### Qualität der Studien:

- We judged the quality of the evidence for oral steroids plus intranasal steroids for adults with nasal polyps to be very low (we are very uncertain about the estimate) as the evidence comes from one trial that has a low number of participants. The trial had a high risk of bias due to the way it was conducted. The trial did not report adverse events and did not report results after the end of treatment.
- We judged the quality of the evidence for oral steroids plus antibiotics for children to be low (further research is very likely to have an important impact on our confidence in the effect estimate and is likely to change the estimate) as the evidence comes from one small trial. The trial did not have a high risk of bias, but it only included children without nasal polyps, who might not have the same results as adults with nasal polyps. The trial did not report results after the end of treatment and the adverse effects of treatment were not well reported.

#### Studienergebnisse:

- Oral steroids as an adjunct to intranasal corticosteroids
  - One trial in adults with nasal polyps included 30 participants. All participants used intranasal corticosteroids and were randomised to either short-course oral steroids (oral methylprednisolone, 1 mg/kg and reduced progressively over a 21-day treatment course) or no additional treatment. None of the primary outcome measures of interest in this review were reported by the study. There may have been an important reduction in the size of the polyps (measured by the nasal polyps score, a secondary outcome measure) in patients receiving oral steroids and intranasal corticosteroids, compared to intranasal corticosteroids alone (mean difference (MD) -0.46, 95% confidence interval (CI) -0.87 to -0.05; 30 participants; scale 1 to 4) at the end of treatment (21 days). This corresponds to a large effect size, but we are very uncertain about this estimate as we judged the study to be at high risk of bias. Moreover, longer-term data were not available and the other outcomes of interest were not reported.
- Oral steroids as an adjunct to antibiotics
  - One trial in children (mean age of eight years) without nasal polyps included 48 participants. The trial compared oral corticosteroids (oral methylprednisolone, 1 mg/kg and reduced progressively over a 15-day treatment course) with placebo in participants who also received a 30-day course of antibiotics. This study addressed one of the primary outcome measures (disease severity) and one secondary outcome (CT score). For disease severity the four key symptoms used to define chronic rhinosinusitis in children (nasal blockage, nasal discharge, facial pressure, cough) were combined into one score. There was a greater improvement in symptom severity 30 days after the start of treatment in patients who received oral steroids and antibiotics compared with placebo and antibiotics (MD -7.10, 95% CI -9.59 to -4.61; 45 participants; scale 0 to 40). The observed mean difference corresponds to a large effect size. At the same time point there was a difference in CT scan score (MD -2.90, 95% CI -4.91 to -0.89; 45 participants; scale 0 to 24). We assessed the quality of the evidence to be low.
  - There were no data available for the longer term (three months).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

There might be an improvement in symptom severity, polyps size and condition of the sinuses when assessed using CT scans in patients taking oral corticosteroids when these are used as an adjunct therapy to antibiotics or intranasal corticosteroids, but the quality of the evidence supporting this is *low or very low* (we are uncertain about the effect estimate; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect). It is unclear whether the benefits of oral corticosteroids as an adjunct therapy are sustained beyond the short follow-up period reported (up to 30 days), as no longer-term data were available.

There were no data in this review about the adverse effects associated with short courses of oral corticosteroids as an adjunct therapy.

More research in this area, particularly research evaluating longer-term outcomes and adverse effects, is required.

---

### Head K et al., 2016 [4].

Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis

#### Fragestellung

To assess the effects of oral corticosteroids compared with placebo/ no intervention or other pharmacological interventions (intranasal corticosteroids, antibiotics, antifungals) for chronic rhinosinusitis.

#### Methodik

##### Population:

- Patients with chronic rhinosinusitis, whether with polyps or without polyps

##### Intervention:

- prednisone;
- prednisolone;
- methylprednisolone;
- hydrocortisone;
- cortisone acetate.

##### Komparator:

- The main comparators were: placebo or no intervention.
- The main comparison pairs were:
  - oral steroids versus placebo or no treatment;
  - oral steroids followed by intranasal corticosteroids versus placebo or no treatment followed by intranasal corticosteroids.
- Other possible comparison pairs included:
  - oral steroids versus intranasal corticosteroids;
  - oral steroids versus antibiotics;
  - oral steroids versus antifungals.

Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=8 (474) → which compared oral corticosteroids with placebo or no intervention

Charakteristika der Population:

- All eight included studies are parallel-group, randomised controlled trials
- All trials only recruited adults with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.
- There were 474 participants included in the comparison of oral steroids with placebo or no intervention.
- All trials reported outcomes at two to three weeks, at the end of the short-course oral steroid treatment period. Three trials additionally reported outcomes at three to six months.
- Two of these studies prescribed intranasal steroids to patients in both arms of the trial at the end of the oral steroid treatment period.

Qualität der Studien:

	Van Zele 2010	Vaidyanathan 2011	Kittreesakul 2012	Kapucu 2012	Hissaria 2006	Ecevit 2015	Bentez 2006	Albidid 2014	
Random sequence generation (selection bias)	?	+	?	?	?	+	?	?	
Allocation concealment (selection bias)	?	+	?	?	?	+	?	?	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	?	?	?	-	?	?	-	-	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	+	+	?	+	+	-	-	
Incomplete outcome data (attrition bias)	-	?	+	+	+	+	?	+	
Selective reporting (reporting bias)	?	?	+	?	-	+	?	?	
Other bias	?	?	?	?	-	?	?	?	

Studienergebnisse:

**Oral steroids versus placebo or no intervention**

- **Disease-specific health-related quality of life** was reported by one study. This study reported improved quality of life after treatment (two to three weeks) in the group receiving

oral steroids compared with the group who received placebo (standardised mean difference (SMD) -1.24, 95% confidence interval (CI) -1.92 to -0.56, 40 participants, modified RSOM-31), which corresponds to a large effect size. We assessed the evidence to be low quality (we are uncertain about the effect estimate; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect).

- **Disease severity** as measured by patient-reported symptom scores was reported by two studies, which allowed the four key symptoms used to define chronic rhinosinusitis (nasal blockage, nasal discharge, facial pressure, hyposmia) to be combined into one score. The results at the end of treatment (two to three weeks) showed an improvement in patients receiving oral steroids compared to placebo, both when presented as a mean final value (SMD -2.84, 95% CI -4.09 to -1.59, 22 participants) and as a change from baseline (SMD -2.28, 95% CI -2.76 to -1.80, 114 participants). These correspond to large effect sizes but we assessed the evidence to be low quality.
- One study (114 participants) followed patients for 10 weeks after the two-week treatment period. All patients in both arms received intranasal steroids at the end of the oral steroid treatment period. The results showed that the initial results after treatment were not sustained (SMD -0.22, 95% CI -0.59 to 0.15, 114 participants, percentage improvement from baseline). This corresponds to a small effect size and we assessed the evidence to be low quality.
- There was an increase in adverse events in people receiving oral steroids compared with placebo for gastrointestinal disturbances (risk ratio (RR) 3.45, 95% CI 1.11 to 10.78; 187 participants; three studies) and insomnia (RR 3.63, 95% CI 1.10 to 11.95; 187 participants; three studies). There was no significant impact of oral steroids on mood disturbances at the dosage used in the included study (risk ratio (RR) 2.50, 95% CI 0.55 to 11.41; 40 participants; one study). We assessed the evidence to be low quality due to the lack of definitions of the adverse events and the small number of events or sample size, or both).

### **Other comparisons**

No studies that compared short-course oral steroids with other treatment for chronic rhinosinusitis met the inclusion criteria.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

At the end of the treatment course (two to three weeks) there is an improvement in health-related quality of life and symptom severity in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps taking oral corticosteroids compared with placebo or no treatment. The quality of the evidence supporting this finding is low. At three to six months after the end of the oral steroid treatment period, there is little or no improvement in health-related quality of life or symptom severity for patients taking an initial course of oral steroids compared with placebo or no treatment.

The data on the adverse effects associated with short courses of oral corticosteroids indicate that there may be an increase in insomnia and gastrointestinal disturbances but it is not clear whether there is an increase in mood disturbances. All of the adverse events results are based on low quality evidence.

More research in this area, particularly research evaluating patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps, longer-term outcomes and adverse effects, is required.

There is no evidence for oral steroids compared with other treatments.

---

**Chong LY et al., 2016 [2].**

Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis (Review)

**Fragestellung**

To assess the effects of intranasal corticosteroids in people with chronic rhinosinusitis.

**Methodik**

Population:

Patients with chronic rhinosinusitis, whether with or without polyps

Intervention:

- First-generation intranasal corticosteroids:
  - Beclomethasone dipropionate
  - Triamcinolone acetonide
  - Flunisolide
  - Budesonide
- Second-generation intranasal corticosteroids:
  - Ciclesonide
  - Fluticasone furoate
  - Fluticasone propionate
  - Mometasone furoate
  - Betamethasone sodium phosphate
- If other interventions were used, these should have been used in both treatment arms. Allowed co-interventions included:
  - nasal saline irrigation;
  - antibiotics;
  - intermittent nasal decongestants.

Komparator:

- The main comparison pair was:
  - intranasal corticosteroids versus placebo or no intervention.
- Other possible comparison pairs included:
  - intranasal corticosteroids plus co-intervention A versus placebo plus co-intervention A.

Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions



## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

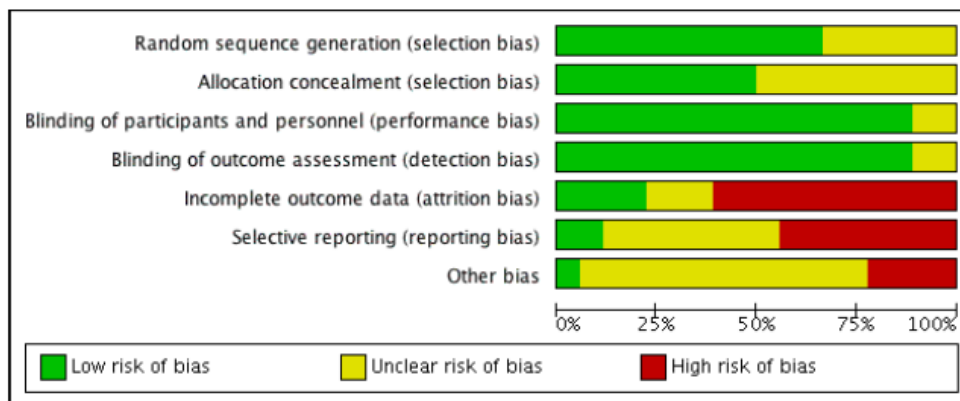
- N=18 (n=2738)

### Charakteristika der Population:

- Fourteen studies had participants with nasal polyps and four studies had participants without nasal polyps. Only one study was conducted in children.

### Qualität der Studien:

- We included 18 studies in this review. Nine of these had low risk of bias for both selection and blinding (Keith 2000; Lund 2004; Mosges 2011; Parikh 2001; Penttilla 2000; Small 2005; Stjarne 2006; Stjarne 2006a; Zhou 2015). Lang 1983 was only available as an abstract and therefore there was insufficient information to judge the risk of bias for most domains. We did most of the ratings based solely on the study report(s), as the trials were not registered and no protocols were available.



### Studienergebnisse:

#### **Intranasal corticosteroids versus placebo or no intervention**

- Only one study (20 adult participants without polyps) measured our primary outcome disease-specific HRQL using the Rhinosinusitis Outcome Measures-31 (RSOM-31). They reported no significant difference (numerical data not available) (very low quality evidence).
- Our second primary outcome, disease severity, was measured using the Chronic Sinusitis Survey in a second study (134 participants without polyps), which found no important difference (mean difference (MD) 2.84, 95% confidence interval (CI) -5.02 to 10.70; scale 0 to 100). Another study (chronic rhinosinusitis with nasal polyps) reported an increased chance of improvement in the intranasal corticosteroids group (RR 2.78, 95% CI 1.76 to 4.40; 109 participants). The quality of the evidence was low.
- Six studies provided data on at least two of the individual symptoms used in the EPOS 2012 criteria to define chronic rhinosinusitis (nasal blockage, rhinorrhoea, loss of sense of smell and facial pain/pressure). When all four symptoms in the EPOS criteria were available on a scale of 0 to 3 (higher = more severe symptoms), the average MD in change from baseline was -0.26 (95% CI -0.37 to -0.15; 243 participants; two studies; low quality evidence). Although there were more studies and participants when only nasal blockage and rhinorrhoea were considered (MD -0.31, 95% CI -0.38 to -0.24; 1702 participants; six

studies), the MD was almost identical to when loss of sense of smell was also considered (1345 participants, four studies; moderate quality evidence).

- When considering the results for the individual symptoms, benefit was shown in the intranasal corticosteroids group. The effect size was larger for nasal blockage (MD -0.40, 95% CI -0.52 to -0.29; 1702 participants; six studies) than for rhinorrhoea (MD -0.25, 95% CI -0.33 to -0.17; 1702 participants; six studies) or loss of sense of smell (MD -0.19, 95% CI -0.28 to -0.11; 1345 participants; four studies). There was heterogeneity in the analysis for facial pain/pressure (MD -0.27, 95% CI -0.56 to 0.02; 243 participants; two studies). The quality of the evidence was moderate for nasal blockage, rhinorrhoea and loss of sense of smell, but low for facial pain/ pressure.
- There was an increased risk of epistaxis with intranasal corticosteroids (risk ratio (RR) 2.74, 95% CI 1.88 to 4.00; 2508 participants; 13 studies; high quality evidence).
- Considering our secondary outcome, general HRQL, one study (134 participants without polyps) measured this using the SF-36 and reported a statistically significant benefit only on the general health subscale. The quality of the evidence was very low. It is unclear whether there is a difference in the risk of local irritation (RR 0.94, 95% CI 0.53 to 1.64; 2124 participants; 11 studies) (low quality evidence).
- None of the studies treated or followed up patients long enough to provide meaningful data on the risk of osteoporosis or stunted growth (children).

#### Other comparisons

- We identified no other studies that compared intranasal corticosteroids plus co-intervention A versus placebo plus co-intervention A.

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

Most of the evidence available was from studies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. There is little information about quality of life (*very low quality* evidence). For disease severity, there seems to be improvement for all symptoms (*low quality* evidence), a moderate-sized benefit for nasal blockage and a small benefit for rhinorrhoea (*moderate quality* evidence). The risk of epistaxis is increased (*high quality* evidence), but these data included all levels of severity; small streaks of blood may not be a major concern for patients. It is unclear whether there is a difference in the risk of local irritation (*low quality* evidence).

---

#### Chong LY et al., 2016 [1].

Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis

##### Fragestellung

To assess the relative effects of different types, delivery methods and doses of intranasal corticosteroids.

##### Methodik

##### Population:

Patients with chronic rhinosinusitis, whether with or without polyps

#### Intervention:

- First-generation intranasal corticosteroids:
  - Beclomethasone dipropionate
  - Triamcinolone acetonide
  - Flunisolide
  - Budesonide
- Second-generation intranasal corticosteroids:
  - Ciclesonide
  - Fluticasone furoate
  - Fluticasone propionate
  - Mometasone furoate
  - Betamethasone sodium phosphate
- If other interventions were used, these should have been used in both treatment arms. Allowed co-interventions included:
  - nasal saline irrigation;
  - antibiotics;
  - intermittent nasal decongestants.

#### Komparator:

- The main possible comparison pair was:
  - any first-generation corticosteroid versus any second-generation corticosteroid.
- Other possible comparison pairs were:
  - intranasal corticosteroid delivered as spray versus intranasal corticosteroid delivered as drops; and
  - low-dose intranasal corticosteroid versus high-dose intranasal corticosteroid.

#### Endpunkte:

- QoL, Disease severity, AEs etc.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- August 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

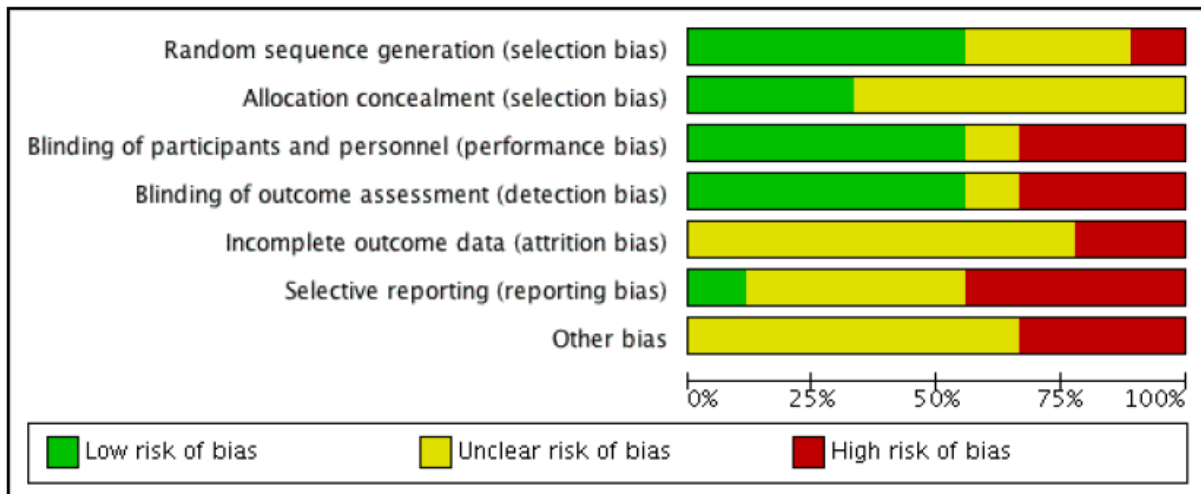
- N=9 (n=911)

#### Charakteristika der Population:

The studies varied in size: some were small, with as few as 20 patients, while others included over 200 participants. Most studies recruited adult patients, but one study only included children. In the majority of the adult studies, most participants were male (72% to 79%). In all of the

studies the participants had chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The studies either compared different types of steroids (three studies), highdose versus low-dose steroids (five studies), twice daily versus once daily steroids, or different delivery methods (aqueous nasal spray versus aerosol - one study). All of the studies had a placebo group.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

**Fluticasone propionate versus beclomethasone dipropionate**

We identified two small studies (56 participants with polyps) that evaluated disease severity and looked at the primary adverse effect: epistaxis, but no other outcomes. We cannot report any numerical data but the study authors reported no difference between the two steroids. The evidence was of very low quality.

**Fluticasone propionate versus mometasone furoate**

We identified only one study (100 participants with polyps) that evaluated disease severity (nasal symptoms scores), which reported no difference (no numerical data available). The evidence was of very low quality.

**High-dose versus low-dose steroids**

We included five studies (663 participants with nasal polyps), three using mometasone furoate (400 µg versus 200 µg in adults and older children, 200 µg versus 100 µg in younger children) and two using fluticasone propionate drops (800 µg versus 400 µg). We found low quality evidence relating to disease severity and nasal polyps size, with results from the high-dose and low-dose groups being similar. Although all studies reported more improvement in polyp score in the high-dose group, the significance of this is unclear due to the small size of the improvements.

The primary adverse effect, epistaxis, was more common when higher doses were used (risk ratio (RR) 2.06, 95% confidence interval (CI) 1.20 to 3.54, 637 participants, moderate quality evidence). Most of the studies that contributed data to this outcome used a broad definition of epistaxis, which ranged from frank bleeding to bloody nasal discharge to flecks of blood in the mucus.

### **Aqueous nasal spray versus aerosol spray**

We identified only one poorly reported study (unclear number of participants for comparison of interest, 91 between three treatment arms), in which there were significant baseline differences between the participants in the two groups. We were unable to draw meaningful conclusions from the data.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

We found insufficient evidence to suggest that one type of intranasal steroid is more effective than another in patients with chronic rhinosinusitis, nor that the effectiveness of a spray differs from an aerosol. We identified no studies that compared drops with spray.

It is unclear if higher doses result in better symptom improvements (low quality evidence), but there was moderate quality evidence of an increased risk of epistaxis as an adverse effect of treatment when higher doses were used. This included all levels of severity of epistaxis and it is likely that the proportion of events that required patients to discontinue usage is low due to the low numbers of withdrawals attributed to it. If epistaxis is limited to streaks of blood in the mucus it may be tolerated by the patient and it may be safe to continue treatment. However, it may be a factor that affects compliance.

There is insufficient evidence to suggest that the different types of corticosteroid molecule or spray versus aerosol have different effects. Lower doses have similar effectiveness but fewer side effects.

Clearly more research in this area is needed, with specific attention given to trial design, disease-specific health-related quality of life outcomes and evaluation of longer-term outcomes and adverse effects.

---

### **Rimmer J et al., 2014 [12].**

Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps

#### **Fragestellung**

To assess the effectiveness of endonasal/endoscopic surgery versus medical treatment in chronic rhinosinusitis with nasal polyps

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients over 16 with bilateral nasal polyps confirmed by direct visualisation (preferably, but not exclusively, with an endoscope).

##### Intervention:

- Any surgical intervention, including simple polypectomy or more extensive endoscopic sinus surgery

##### Komparator:

- medical treatment (including placebo)

##### Endpunkte:

- QoL, Disease severity, Complications, Recurrence rate etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=4 (n=231)

Charakteristika der Population:

- The studies compared different types of surgery versus various types and doses of systemic and topical steroids and antibiotics.
- Three comparison pairs: **(1)** endoscopic sinus surgery (ESS) versus systemic steroids (one study, n = 109), **(2)** polypectomy versus systemic steroids (two studies, n = 87); **(3)** ESS plus topical steroid versus antibiotics plus high-dose topical steroid (one study, n = 35).
- All participants also received topical steroids but doses and types were the same between the treatment arms of each study, except for the study using antibiotics.

Qualität der Studien:

	Ragab 2004	Lidholdt 1997	Lidholdt 1988	Alobid 2005	
	?	?	+	?	Random sequence generation (selection bias)
	?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
	-	-	-	-	Blinding (performance bias and detection bias)
	-	-	?	-	Incomplete outcome data (attrition bias)
	?	-	-	?	Selective reporting (reporting bias)
	-	+	+	+	Other bias

Studienergebnisse:

**Primary outcomes: symptom scores and quality of life scores**

There were no important differences between groups in either the patient-reported disease-specific symptomscores or the health-related quality of life scores. Two studies (one comparing ESS plus topical steroid versus antibiotics plus high-dose topical steroid, the other ESS versus systemic steroids) failed to find a difference in generic health-related quality of life scores. The quality of this evidence is low or very low.

### Endoscopic scores and other secondary outcomes

Two studies reported endoscopic scores. One study (ESS versus systemic steroids) reported a large, significant effect size in the surgical group, with a mean difference (MD) in score of -1.5 (95% confidence interval (CI) -1.78 to -1.22, n = 95) on a scale of 0 to 3 (0 = no polyposis, 3 = severe polyposis). In the other study (ESS plus topical steroid versus antibiotics plus high-dose topical steroid) no difference was found between the groups (MD 2.3%, 95% CI -17.4% to 12.8%, n = 34). None of the included studies reported recurrence rates. No differences were found for any objective measurements or olfactory tests in those studies in which they were measured.

### Complications

Complication rates were not reported in all studies, but rates of up to 21% for medical treatment and 14.3% for surgical treatment are described. Epistaxis was the most commonly reported complication with both medical and surgical treatments, with severe complications reported rarely.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The evidence relating to the effectiveness of different types of surgery versus medical treatment for adults with chronic rhinosinusitis with nasal polyps is of very low quality. The evidence does not show that one treatment is better than another in terms of patient-reported symptom scores and quality of life measurements. The one positive finding from amongst the several studies examining a number of different comparisons must be treated with appropriate caution, in particular when the clinical significance of the measure is uncertain.

As the overall evidence is of very low quality (serious methodological limitations, reporting bias, indirectness and imprecision) and insufficient to draw firm conclusions, further research to investigate this problem, which has significant implications for quality of life and healthcare service usage, is justified.

---

### Sharma R et al., 2014 [15].

Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (Review)

#### Fragestellung

To assess the effectiveness of simple polyp surgery versus more extensive surgical clearance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

#### Methodik

##### Population:

- patients over 16 with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, who have failed a course of medical management and who have not previously undergone any previous surgical intervention for their nasal disease.

##### Intervention:

- Simple polypectomy

##### Komparator:

- more extensive surgery

Endpunkte:

- Disease severity, Health-related quality of life, Complications, Recurrence rate etc

Recherche/Suchzeitraum:

- 20 February 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=0

Charakteristika der Population:

- Keine

Qualität der Studien:

- Keine

Studienergebnisse:

- keine

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

We are unable to reach any conclusions as to whether isolated nasal polypectomy or more extensive sinus surgery is a superior surgical treatment modality for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. There is a need for high-quality randomised controlled trials to assess whether additional sinus surgery confers any benefit when compared to nasal polypectomy performed in isolation.



### 3.3 Systematische Reviews

---

#### Patel Z et al., 2017 [9].

Surgical therapy vs continued medical therapy for medically refractory chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

the objective of this review is to use this best available evidence, published over the last decade, to answer our question of whether surgical therapy or continued medical therapy is more effective in treating medically refractory CRS

#### **Methodik**

##### Population:

- Adult CRS patient population (>18 years old)

##### Intervention:

- Patients who have failed AMT (appropriate medical therapy) who continue to be treated with medical therapy or receive surgical intervention

##### Komparator:

- k.A.

##### Endpunkte:

- Primary outcomes:
  - 1. Subjective disease-specific QOL scores;
  - 2. Subjective health utility value QOL scores;
  - 3. Objective validated endoscopic grading scores.
- Secondary outcomes:
  - 1. Objective or subjective measures of “cardinal” sinus symptoms which include facial pain, nasal obstruction, thick discharge or olfactory dysfunction;
  - 2. Missed days due to CRS;
  - 3. Economic impact due to CRS;
  - 4. Reported adverse outcomes due to medical or surgical intervention.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- 2005 to 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs were evaluated using scheme established by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention.
- The quality of crossover and cohort studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale.



## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=7 (6 Studien für Meta-Analysen)

### Charakteristika der Population:

Author	Study design	Quality of study	Demographics	Pertinent outcomes	Pertinent results	Comments
Smith et al. <sup>15</sup> (2011)	Cohort	Moderate	n = 130; MT = 55; ST = 75; age of MT = 51.5 (16.0); age of ST = 44.1 (13.8)	RSDI, CSS, missed work/school days at 6-month follow-up	MT cohort: RSDI total = 14.8 (19.1); CSS total = 11.8 (21.1); missed work/school days = 0.7 (2.3). ST cohort: RSDI total = 24.1 (22.1); CSS total = 27.5 (23.8); missed work/school days = 0.4 (1.1).	50 lost to follow-up; baseline ST group were younger ( $p = 0.003$ ), septal deviation ( $p = 0.050$ ), ASA intolerance ( $p = 0.024$ ); 7 MT crossed over to the ST group
Smith et al. <sup>16</sup> (2013)	Cohort with crossover	Moderate	n = 180; MT = 33; ST = 65; CO = 17; age of MT = 54.2 (16.8); age of ST = 47.4 (13.1); age of CO = 51.9 (14.3)	RSDI, CSS at 12 month follow-up	MT cohort: RSDI total = 12.1 (19.5); CSS total = 13.4 (21.1). ST cohort: RSDI total = 22.3 (24.3); CSS total = 25.5 (24.1). CO cohort: RSDI total = 20.6 (28.6); CSS total = 10.8 (26.8).	Study lost power due to loss of MT patients to the CO cohort; same cohort of patients from Smith, 2011 (therefore NOT included in meta-analysis)
Smith et al. <sup>17</sup> (2014)	Crossover	Moderate	n = 31; age = 45.3 (20–65)	SNOT-22, Lund-Kennedy endoscopic grading, work/school days missed past 90 days with mean follow-up for MT and ST group at 7.1 and 14.6 months, respectively	MT cohort: SNOT-22 = 66.1 (18.4); Lund-Kennedy = 7.7 (2.9); missed work/school days = 6.1 (9.0). ST cohort: SNOT-22 = 16.0 (13.0); Lund-Kennedy = 2.4 (1.7); missed work/school days = 0.2 (0.6).	Significant improvement in SNOT-22, Lund-Kennedy scores, missed days in ST vs MT ( $p < 0.001$ , $p < 0.001$ , $p < 0.001$ , respectively)
DeConde et al. <sup>20</sup> (2014)	Cohort	Moderate	n = 280; MT = 58; ST = 222; age of MT = 50.3 (15.0); age of ST = 51.9 (14.6)	B-SIT with minimum 6 month follow-up	Patients with impaired olfaction, B-SIT statistically improves in both MT (2.3 (2.8)) and ST (2.1 (3.0)) with no difference between treatments	Baseline ST group report higher burden disease with SNOT-22 ( $p = 0.018$ ) and RSDI ( $p = 0.030$ ); limited number of patients with impaired olfaction
Luk et al. <sup>19</sup> (2015)	Cohort	Moderate	n = 212; MT = 40; ST = 152; CO = 20; age of MT = 54.1 (13.0); age of ST = 53.3 (14.6); age of CO = 57.0 (15.0)	SF-6D, missed work/school days with 6-month and 12-month follow-up	Mean SF-6D at baseline, 6 months and 12 months follow-up for ST (0.70, 0.79, 0.78, $p < 0.001$ ), MT (0.76, 0.76, 0.76, $p = 0.967$ ), CO (0.69, 0.73, 0.75, $p = 0.115$ ), respectively.	Baseline ST group significantly worse health utility ( $p = 0.023$ ), missed days ( $p = 0.009$ ) compared to MT; do no report data missed work/school days
Rudmik et al. <sup>21</sup> (2015)	Cohort	Moderate <sup>a</sup>	N/A	ICER per QALY	ST: cost \$48,838.38; 20.50 QALYs MT: cost \$28,948.98; 17.13 QALYs ICER ST vs MT = \$5901.05/QALY	Probabilistic sensitivity analysis demonstrate 74% certainty that ST most cost effective if willing to pay \$25,000
Scangas et al. <sup>22</sup> (2016)	Cohort	Moderate <sup>a</sup>	N/A	ICER per QALY	ST: cost \$42,522.95; 18.53 QALYs MT: cost \$29,225.74; 17.57 QALYs ICER ST vs MT = \$13,851.26/QALY	Probabilistic sensitivity analysis demonstrate 85% certainty that ST most cost effective if willing to pay \$25,000

<sup>a</sup>Used Smith et al.15 study patients to perform cohort-style Markov decision tree.

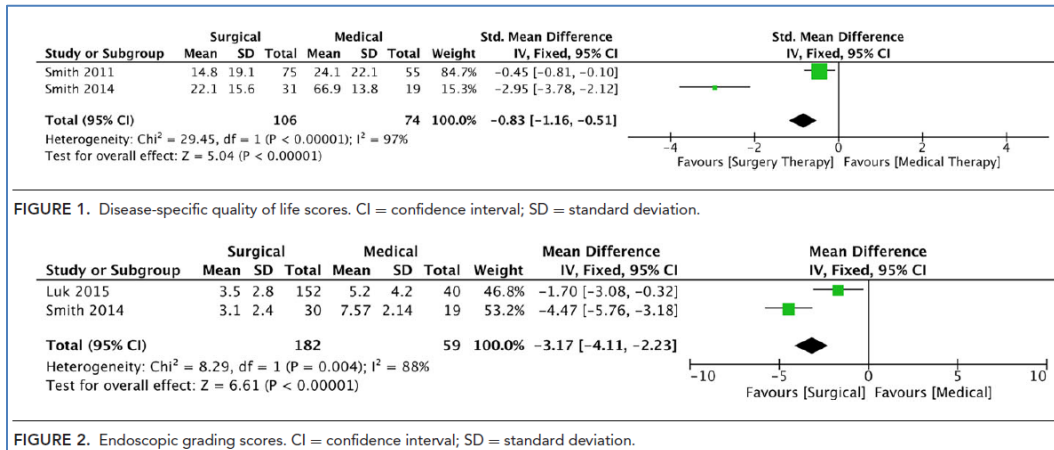
B-SIT = Brief Smell Identification Test; CO = crossover; CSS = Chronic Sinusitis Survey; ICER = incremental cost effectiveness ratio; MT = medical therapy; QALY = quality-adjusted life-year; RSDI = Rhinosinusitis Disability Index; SF-6D = Short Form-6D; SNOT-22 = 22-item Sino-Nasal Outcome Test; ST = surgical therapy.

### Qualität der Studien:

- Moderat (siehe Tabelle)

## Studienergebnisse:

### Disease-specific QOL scores and Objective endoscopic grading scores



### Anmerkung/Fazit der Autoren

For patients with CRS who have failed to improve after AMT, outcomes demonstrate that ESS is more effective than continued medical therapy in improving disease specific QOL scores and nasal endoscopy scores. Unpooled data analyzed within our systematic review demonstrates ESS is more effective than continued medical therapy in improving health utility value QOL scores, hyposmia, and cost-effectiveness. Without the reporting of adverse events associated with therapeutic choice in the studies included in this SR, one should use the existing literature on adverse events and clinical judgement in weighing these risks when choosing either medical or surgical therapy

### Pundir V et al., 2016 [10].

Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery - a systematic review and meta-analysis

### Fragestellung

The aim of our study was to systematically review the existing evidence on the role of corticosteroids in patients with CRS undergoing FESS. The aim was to determine whether preoperative corticosteroids affect operative parameters; intra-operative corticosteroids reduce surgical pain; and postoperative corticosteroids affect patient's symptom scores, endoscopic appearance and recurrence rates.

### Methodik

#### Population:

- participants of any age, who had any co-morbidity including asthma and aspirin sensitivity, allergic or non allergic, followed for any duration and CRS with and without polyps were included

#### Intervention:

- corticosteroids

Komparator:

- placebo or no corticosteroids

Endpunkte:

- Operative outcomes, anaesthetic related outcomes, post-operative outcomes and risk of recurrence. Operative outcomes included estimated blood loss (EBL), surgical field quality and operative time. Postoperative outcomes included symptoms score (subjective improvement), endoscopic score (objective improvement) and risk of sinusitis.

Recherche/Suchzeitraum:

- last search was 20.09.2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs (N=1309)

Charakteristika der Population:

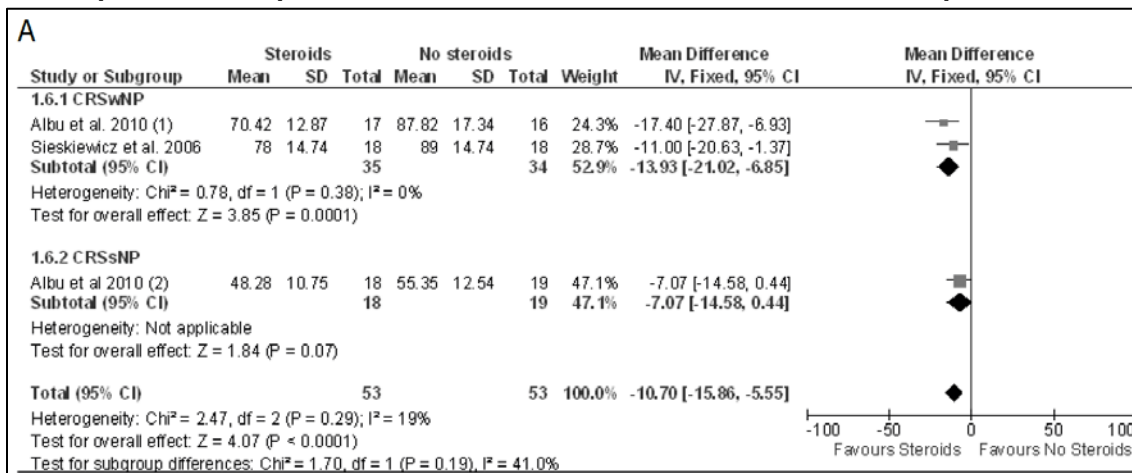
- Four studies had an inpatient control design in which one side of the nasal cavity was compared with the other side (n=182)
- These studies were included in the meta-analysis and the two groups treated as independent, and then sensitivity analysis was performed excluding these studies to determine the robustness of the results. The remaining 1127 patients were randomised to the steroid group of 607 patients and 520 controls. Sample size per study varied across the trials and ranged from 19 to 162 participants. Use of corticosteroids with FESS was reported for four categories; operative outcomes, anaesthesia related, post-operative outcomes and risk of recurrence. Operative outcomes were reported by three studies anaesthetic outcomes were reported by one study (58); post-operative outcomes were reported by ten studies and risk of recurrence was reported by six studies
- One RCT reported both on operative and post-operative outcomes, therefore it was included in both categories (55). Albu et al., reported on patients with and without polyps (14); data from this study is included in the meta-analysis as Albu et al. (1) and Albu et al. (2). Albu et al. (1) represent data of patients with CRSwNP and Albu et al. (2) represent data of patients with CRSsNP. In our attempt to get more information about studies with inadequate data, we received no response from the relevant authors

Qualität der Studien:

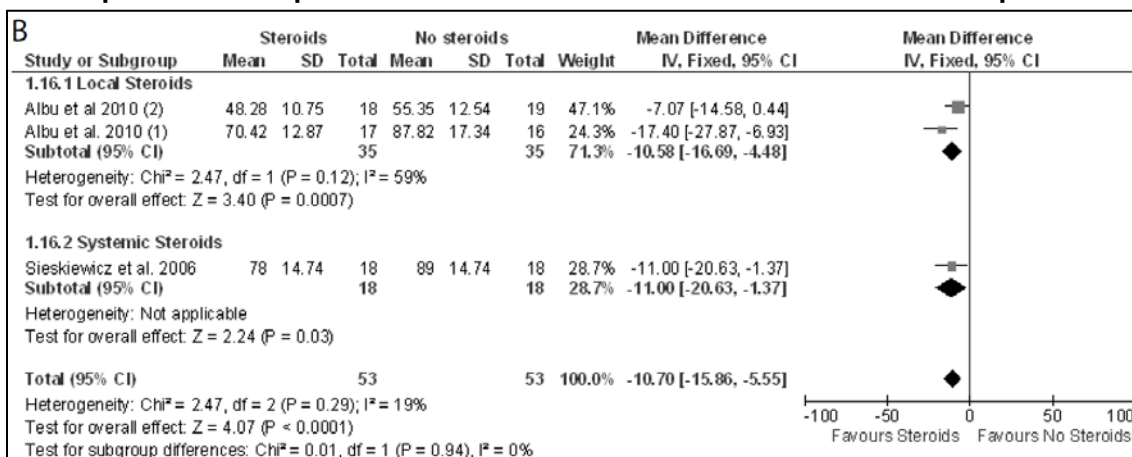
- Generally, included studies had low risk of bias for method of randomisation and blinding, medium risk of bias for incomplete outcome data and selective reporting and unclear risk of bias for allocation concealment.

Studienergebnisse:

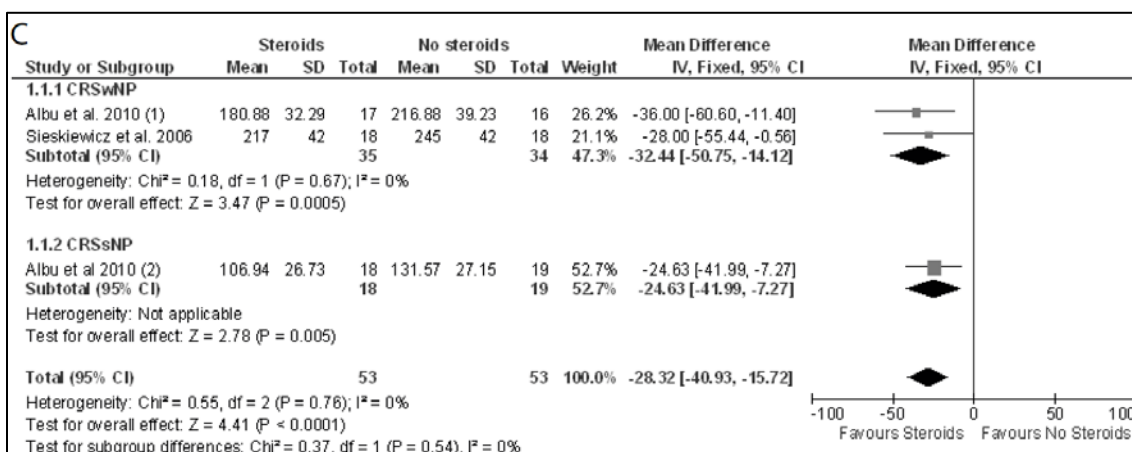
**Forest plot A of comparison: Steroids versus No steroids. Outcome: Operative time.**



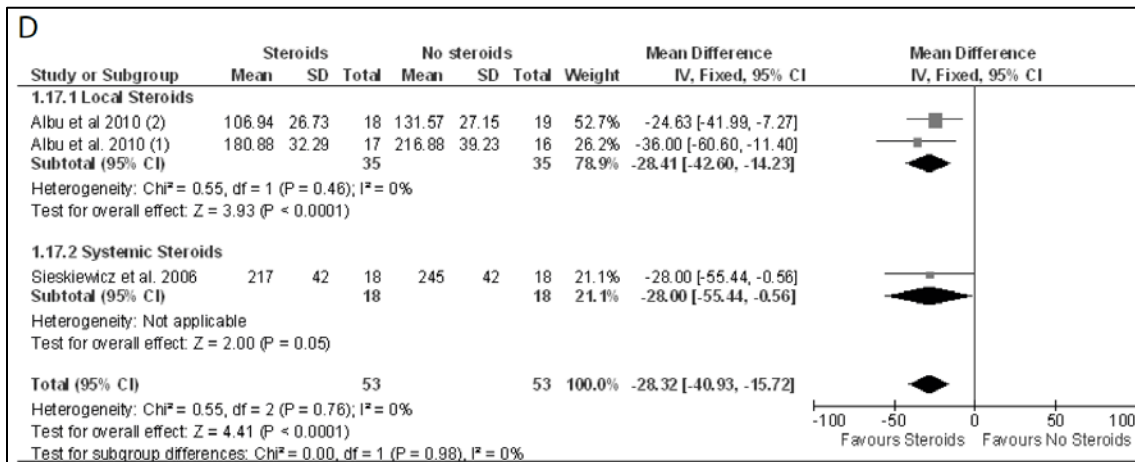
**Forest plot B of comparison - Steroids versus No steroids. Outcome: Operative time**



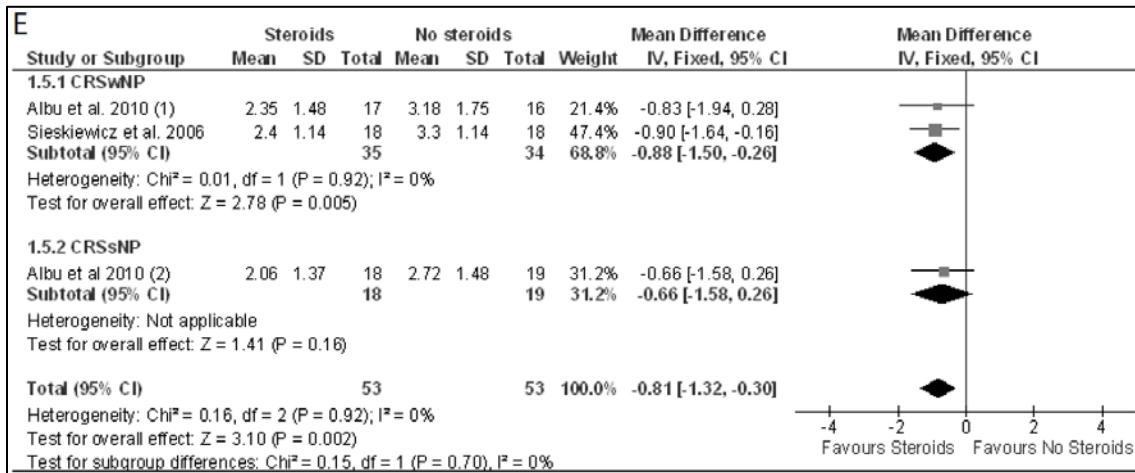
**Forest plot C of comparison: Steroids versus No steroids Outcome: Estimated blood loss**



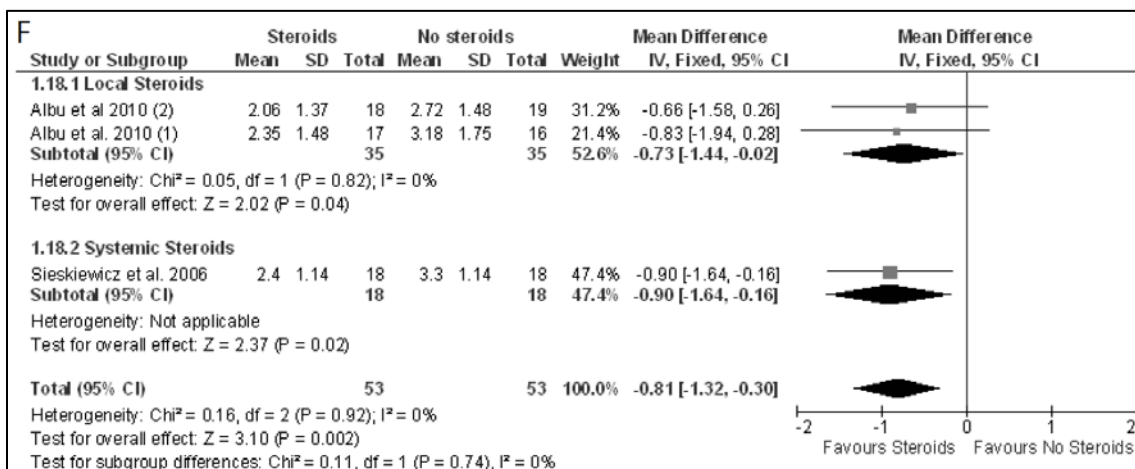
**Forest plot D of comparison: Steroids versus No steroids. Outcome: Estimated blood loss**



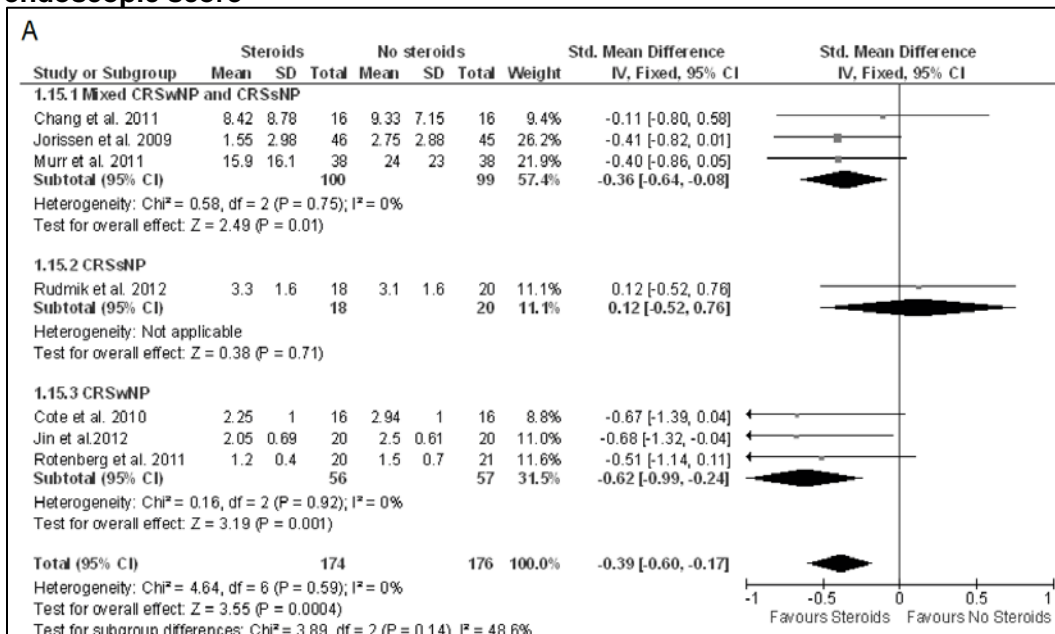
**Forest plot E of comparison: Steroids versus No steroids. Outcome: Surgical field quality**



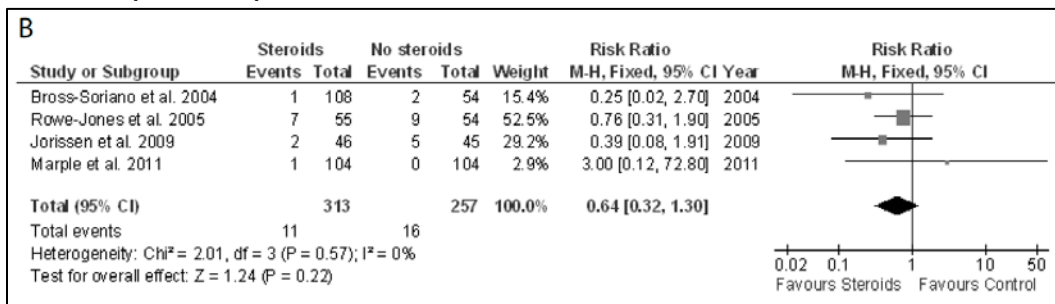
**Forest plot F of comparison: Steroids versus No steroids. Outcome: Surgical field quality**



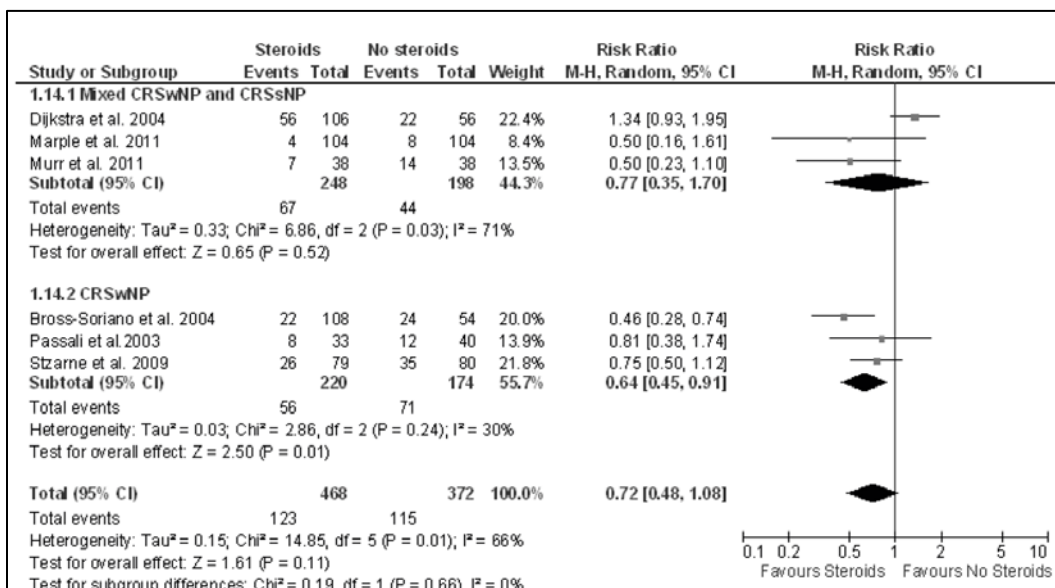
**Forest plot A of comparison: Steroids versus No steroids. Outcome: Post operative endoscopic score**



**Forest plot B of comparison: Steroids versus No steroids. Outcome: 3.4 Risk of infection (Sinusitis)**



**Forest plot of comparison-Recurrence Risk.**



### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Preoperative use of local and/or systemic corticosteroids in FESS, results in significantly reduced blood loss, shorter operative time and improved surgical field quality. Studies are limited on intraoperative use of corticosteroids to reduce post operative pain.

There is no significant benefit seen with the use of postoperative corticosteroids following FESS in improving symptom scores. Corticosteroids improve postoperative endoscopic scores. Risk of recurrence is reduced by postoperative corticosteroids in CRSwNP although this role is unclear in CRSsNP patients. Wellconducted large RCTs are required using, standardised inclusion criteria, specified dose, duration and route of corticosteroids, validated subjective and objective outcome measures, including reporting on long term recurrence rates and complications.

---

### **Reychler G et al., 2019 [11].**

"Clinical efficacy of intranasal drug delivery by nebulization in chronic rhinosinusitis: a systematic review."

#### **Fragestellung**

The aim of this systematic review was to summarize the efficacy of intranasal delivery of corticosteroids or antibiotics by nebulization on symptoms, histology, endoscopy scores, clinical outcomes and quality of life in CRS.

#### **Methodik**

##### Population:

- Erwachsene Patienten mit Sinusitis

##### Intervention:

- Intranasal delivery of corticosteroids or antibiotics by nebulization

##### Komparator:

- Another way of administration
- Placebo
- No treatment
- Intranasal delivery of another drug by nebulization

##### Endpunkte:

- Quality of life
- All clinical symptoms
- Endoscopic evaluation (Kupferberg grades, Lund Mackay score...)
- Rhinometry
- Nasal pick inspiratory flow
- Cytology of the nasal cavity



#### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Mai 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- quality Index developed by Downs and Black for assessing the quality of reporting (10 items), the external validity (3 items), the bias and confounding elements (13 items) and the statistical power (1 item) of all the studies(11). This quality index comprises 27 questions with a total maximum score of 28(12). A grade ranging from “poor” (<14 points) to “excellent” (24–28 points) was assigned to each study evaluated by this quality index(12).

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (N=263 Patienten)

#### Charakteristika der Population:

- Five studies included patients with previous endoscopic surgery(13;15;16;18;19). Naso-sinusal polyps were included in 4 studies(13;17;20;21) but only one study evaluated their sizes(20).
- Nebulization was used alone or compared with oral treatment, nasal spray, nasal irrigation or nasal gel. Nebulized antibiotics have been studied as much as nebulized corticosteroids. Only one study combined both drugs(18).
- Different devices were found in the studies. Six studies used specific nebulizer to target the sinus(14;15;17;20;22) but only 4 out of them performed the administration with a sonic nebulizers(15;17;20;22). Particle size was determined in 3 studies and the mass median aerodynamic diameter varied from 3.2 to 30  $\mu\text{m}$ (19;23).
- The durations of the treatment were heterogeneous, ranging from 7 days to 17 weeks. Regarding the nebulization, the duration of the session was highly variable but often not recorded.

#### Qualität der Studien:

- The scores obtained by Downs and Black scale ranged from 14 to 23 and the median score was 19.5/28. All studies were classified as “Fair” or “Good” in the quality appraisal.

#### Studienergebnisse:

##### **Effects on symptoms**

- Nebulized corticosteroids showed a higher decrease of the total score of symptoms than saline solution nebulization even if the difference in change was not always significantly different (14;20). The improvement was similar between corticosteroids nebulized and delivered by nasal spray(15).
- Out of the three studies related to the nebulization of antibiotics(13;16;19), symptoms were not improved by the nebulization (13) (16;19).
- Both drugs were nebulized concomitantly in two studies from the same team. An improvement was observed at short and long term with the nebulization and it was mainly related to the presence of polyps(18). The effect disappeared 4 weeks after nasal spray delivery(18).

### **Effects on histology**

- Corticosteroids reduced some inflammatory parameters but only when they are nebulized(20).
- The combination of both nebulized drugs in the same treatment sessions demonstrated an effect only in patients with polyps. This effect was not observed with the nasal spray(18).

### **Effects on endoscopic evaluation**

- The size of polyps decreased with the delivery of corticosteroids by nebulization(15;20). After treatment with budesonide, an intergroup difference was observed in favor of nebulization compared to the administration by spray(15) or placebo(20).
- After tobramycin administration, the endoscopic results improved but they were not different between nebulization and nasal spray(16). In another study, the effect of nebulized aminoglycosides was not different from saline solution nebulization but the patients received oral antibiotics in both groups(19).
- The patients without polyps did not demonstrate a benefit of the treatment when corticosteroids and antibiotics were nebulized concomitantly(18).

### **Effects on nasal obstruction**

- Only nebulized budesonide resulted in increased PNIF even if the change magnitude was not different compared to saline nebulization(14). However, in the same study, no difference in rhinometry improvement was observed between budesonide and saline nebulization(14).
- Saline nebulization was better than tobramycin nebulization on nasal obstruction(16).

### **Effects on quality of life**

- The quality of life of these patients was reduced compared to the general population (19).
- Quality of life was improved by nebulized corticosteroids but it was not different than saline solution nebulization (14).
- No benefit was observed on quality of life after tobramycin nebulization compared to nasal spray delivery or nebulized saline solution (16;19).

### **Effects on bacteriology**

- No study evaluated the effects of corticosteroids on bacteriology. One study evaluated the effect of tobramycin on cultures (13). Efficacy on the initial bacteria was verified with eradication of 47% of strains (13).

### **Side-effects**

- Few side effects were noted in the retrieved studies (13;20). The side-effects were always recovered by an adapted treatment.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This systematic review highlighted that based on the present literature nebulization is not better than nasal spray to the delivery of corticosteroids due to the positive results on symptoms, endoscopic appearance and histological outcomes. For antibiotics delivery, the nebulization is not of added value.

---

**Tsetsos N et al., 2018 [18].**

Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review\*

**Fragestellung**

The aim of this study is to review all existing evidence concerning the efficacy and safety of monoclonal antibodies used for the treatment of adults with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.

**Methodik**

Population:

- population comprised adult patients (>18 years old) with CRS with nasal polyposis

Intervention:

- monoclonal antibodies therapy

Komparator:

- placebo or another therapy

Endpunkte:

- change in clinical polyp score, change in quality of life, change in cellular inflammation, change in nasal airflow, change in olfaction and change in Th2 associated biomarkers

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis November 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (N=256); 142 of them receiving monoclonal antibodies and 114 placebo

Charakteristika der Population:

- Subjects were randomized to receive: anti-IL5 therapy with reslizumab (18) or mepolizumab (20,23) in three studies, anti-IgE therapy with omalizumab in two studies (19,21) and anti-IL-4R $\alpha$  therapy with dupilumab in the last RCT (22).



Study	Country	Design	Patients (no.)			Study Population	Monoclonal Antibody (Mechanism of action)	Intervention Protocol	Last visit	Primary Outcome
			Total	TRG	CRG					
Gevaert et al. (2006)	Belgium, Austria	Randomised, double-blind, placebo controlled study	24	16	8	CRSwNP	Reslizumab (anti-IL-5 mAb)	3mg/kg or 1mg/kg or placebo of a single intravenous injection	36w	Safety and pharmacokinetics
Pinto et al. (2010)	USA	Randomised, double-blind, placebo controlled study	14	7	7	CRSwNP or CRS-sNP	Omalizumab (anti-IgE mAb)	0,016 mg/kg per IU total serum IgE/ml subcutaneously at enrolment and every 4w for 24w vs placebo	24w	Change in sinus CT opacification
Gevaert et al. (2011)	Belgium	Randomised, double-blind, placebo controlled study	30	20	10	CRSwNP	Mepolizumab (anti-IL-5 mAb)	2 single intravenous inj of 750 mg of mepolizumab or placebo (28 days apart)	48w	Change in TPS
Gevaert et al. (2013)	Belgium	Randomised, double-blind, placebo controlled study	24	16	8	CRSwNP and comorbid asthma	Omalizumab (anti-IgE mAb)	maximum dose of 375mg subcutaneously (every 2w/8inj in total or every m/4inj in total) of omalizumab vs placebo	20w	Change in TPS
Bachert et al. (2016)	USA, Belgium, Spain, Sweden	Randomised, double-blind, placebo controlled study	60	30	30	CRSwNP	Dupilumab (anti-IL-4R $\alpha$ mAb)	A 600mg loading dose of dupilumab subcutaneously followed by 15 weekly doses of 300 mg plus MFNS 100 $\mu$ g in each nostril twice daily or matched placebo for 16w	16w	Change in TPS
Bachert et al. (2017)	Belgium, Netherlands, United Kingdom	Randomised, double-Blind, placebo controlled study	105	54	51	CRSwNP	Mepolizumab (anti-IL-5 mAb)	A total of six doses (one every 4 weeks) of mepolizumab 750 mg by intravenous infusion or matched placebo plus intranasal steroids (two sprays of 1mg/ml fluticasone propionate daily)	25w	Reduced Need for Surgery

### Qualität der Studien:

- 
- 

### Studienergebnisse:

#### **Total Nasal Endoscopic Polyp score**

- The reduction in TPS was assessed in all six studies (Table 4). In five of the six studies the use of monoclonal antibodies was proved effective in reducing nasal polyp burden in patients with CRSwNP. In particular, Gevaert et al.(18) showed that the treatment with 1mg/kg of reslizumab managed to improve the TPSs for up to 12 weeks in 5 of 8 patients. Furthermore, half of the subjects who received a single intravenous infusion of 3mg/kg reslizumab presented a reduction in TPS for 4 weeks. A subgroup analysis in the study showed that subjects who responded to reslizumab were found to have elevated nasal IL-5 levels at baseline, compared to the non-responders.
- Gevaert et al. (20) showed that mepolizumab improved significantly the TPSs in 12 of 20 subjects while no change was shown in the placebo group (p=0,028). However, the subgroup analysis in this study showed that no difference for baseline TPSs and local IL-5 levels was found. Similarly, in the Bachert et al.(23) study, mepolizumab caused a significant improvement in the treatment group as compared to control group from week 9 to week 25.
- Concerning omalizumab, Pinto et al.(19) did not manage to show any significant change in TPS in the treatment as compared to placebo group (p<0,58). On the contrary, Gevaert et al.(21) demonstrated that the treatment with omalizumab resulted in significant reduction in TPS compared to placebo (p=0,01 and p=0,99, respectively).

- Finally, in the study of Bachert et al.(22) dupilumab showed a significant improvement in TPS in the treatment group as compared to mometasone sprays alone ( $p < 0,001$ ). The difference was seen at week 4 and continued until the end of the treatment period (week 16). In addition, an improvement of at least 1 point in the polyp score was seen in 70% of the dupilumab plus mometasone group conversely to 20% of the subjects in the placebo plus mometasone group.

### **CT score**

- The change in CT score was evaluated in four of the six included studies (Table 4). Specifically, in three studies the outcome was the improvement in the percentage of sinus opacification in CT images (19,20), in one study it was the Lund-Mackay CT score(21) and in the last one both opacification in CT and the Lund-Mackay CT score were computed for the same purpose (22).
- Pinto et al.(17) showed that omalizumab managed to reduce significantly the inflammation compared to the placebo group. However, the median change of sinus opacification (pre-treatment minus post-treatment) across groups was not statistically significant ( $p < 0,391$ ). On the contrary, Gevaert et al.(19) showed that omalizumab resulted in significant reduction of Lund-Mackay scores on radiologic imaging ( $p = 0,04$ ).
- Mepolizumab was effective in improving CT scores in more than half of the treated subjects as opposed to less than 20% in the placebo group ( $p = 0,06$ ,  $p = 0,024$ ,  $p = 0,049$  for the 3 different raters of the study)(20). Finally, in Bachert et al.(22) study a significant improvement from baseline with the use of dupilumab was observed not only in percentage of maxillary sinus opacification ( $p < 0,001$ ) but also in Lund-Mackay total score ( $p < 0,001$ ).

### **Quality of Life measures**

- SNOT-20, SNOT-22, SF-36 and Rhinosinusitis Outcome Measurement Instrument (RSOM-31) were included in the secondary measures of most of the six studies (Table 4).
- In particular, Pinto et al.(19) showed that although omalizumab appeared to improve SNOT-20 scores significantly in the omalizumab as compared to the placebo group, the net change between the two groups was not statistically significant ( $p < 0,78$ ). Concerning the SF-36, vitality was the only domain in which a statistically significant improvement was observed with the use of omalizumab ( $p < 0,05$ ).
- In Gevaert et al.(21) study, omalizumab appeared to be effective in improving significantly both the SF-36 (physical health) ( $p = 0,02$ ) and sleep and general symptoms of RSOM-31 ( $p = 0,02$ ). Finally, SNOT-22 was improved significantly by the use of both dupilumab(22) and mepolizumab(23) ( $p < 0,001$  and  $p = 0,005$ , respectively)(23).

### **Nasal airflow (PNIF) and olfaction (UPSIT)**

- Change in PNIF was the subject of research in four of the included studies (Table 4). In Pinto et al. study(19), omalizumab was not found to be effective in improving PNIF as the net change across the two groups was not statistically significant ( $p < 0,31$ ). Gevaert et al.(20) reported a reduction in nasal obstruction as patients in the mepolizumab group showed better values from baseline in PNIF as compared to placebo group but the results were not statistically significant ( $p = 0,10$ ). On the contrary, the mean difference between mepolizumab and control group in PNIF values was statistically significant ( $p = 0,027$ , in the second

mepolizumab study(23). At last, Bachert et al.(22) reported a statistically significant mean difference in PNIF for dupilumab group vs placebo ( $p=0,002$ ).

- Three RCTs studied the effectiveness of monoclonal antibodies in olfaction and the outcome was the change in UPSIT score(19,22,23). Neither omalizumab(19) nor mepolizumab(23) was found to yield a statistically significant benefit concerning UPSIT score ( $p<0,31$  and  $p=0,233$ , respectively). On the contrary, dupilumab proved to be effective and lead to a statistically significant improvement as compared to placebo ( $p<0,001$ ) (22).

### **Safety and adverse events**

- Five RCTs reported a wide variety of adverse events the majority of them were negligible with the most common being upper respiratory tract infections (common cold and nasopharyngitis included). A total number of eight serious adverse events were reported in only two of the included studies none of which was deemed to be associated with the monoclonal antibody therapy

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Targeting IgE, IL-5 and IL-4/IL-13 cytokine pathways constitutes a novel therapy in patients suffering from CRSwNP. Despite the small number of studies, with their small sample size and several limitations, their results are really encouraging and biologic therapy seems to be safe and well tolerated. However, high-quality trials designed to assess these therapeutic alternatives for this specific subpopulation of patients with CRSwNP refractory to standard treatment are called for.

---

### **Yoon H et al., 2018 [19].**

Post-operative corticosteroid irrigation for chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery: A meta-analysis

#### **Fragestellung**

The goal of this study was to perform a systematic review with metaanalysis of the efficacy of steroid nasal irrigation on post-operative management of Chronic rhinosinusitis (CRS) following ESS.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients that underwent ESS

##### Intervention/ Komparator:

- any kind of steroid, such as budesonide and fluticasone, postoperatively and were compared the effect of steroid irrigation before and after treatment or to amcontrol (nasal saline irrigation alone).

##### Endpunkte:

- disease-specific QOL questionnaire assessments and endoscopy score, adverse effects

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis März 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool
- Newcastle-Ottawa Scale

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 (N=360)

#### Charakteristika der Population:

- 

#### Qualität der Studien:

- Regarding the results of bias assessment, the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies → the scores ranged from 5 to 8, which meant that there was adequate selection of patients in included studies.

- 

#### Studienergebnisse:

#### **Endoscopic scores after steroid nasal irrigation**

- Three studies<sup>4,9,10</sup> assessed the efficacy of steroid nasal irrigation on endoscopic score reduction. Steroid nasal irrigation applied for more than 3 months reduced the endoscopic scores (MD = 4.23; I<sup>2</sup> = 0.00%; 95% confidence interval [95% CI]: 3.60, 4.86) significantly compared to pre-treatment values.
- No significant inter-study heterogeneity was detected in this score (I<sup>2</sup> < 50%). Given that the important difference in the endoscopic scores between pre-treatment and post-treatment is considered as more than<sup>4,16</sup> and the MD showed the significantly beneficial effects of steroid irrigation

#### **Quality of life after steroid nasal irrigation**

Four studies<sup>1,2,9,10</sup> assessed the efficacy of steroid irrigation on QOL. Steroid irrigation that was applied for more than 3 months significantly improved the QOL (MD = 21.92; I<sup>2</sup> = 34.69%; [95% CI]: 13.95, 29.89) compared to pre-treatment values.

There was no significant inter-study heterogeneity in this score (I<sup>2</sup> < 50%). The significant difference in the QOL from pre-treatment to post-treatment is considered as <sup>8,9,17</sup>. The value of the MD demonstrated the significant and beneficial effects of steroid irrigation

#### **Steroid nasal irrigation and control comparison**

Three studies<sup>2,6,8</sup> involved a comparison of the reduction in endoscopic scores<sup>6,8</sup> and QOL<sup>2,6,8</sup> between steroid irrigation treatment and a control. Steroid irrigation did not reduce the endoscopic scores (MD = -0.33; I<sup>2</sup> = 0.00%; [95% CI]: -0.67, 0.01) compared to the control group. It also did not improve the QOL (RMD = -3.03; I<sup>2</sup> = 0.00%; [95% CI]: -6.64, 0.58) vs the saline alone irrigation.

No significant inter-study heterogeneity (I<sup>2</sup> < 50%) was detected for these outcomes. Based on the results, the addition of steroid in the saline irrigation exhibited no significant improvement in endoscopic finding and QOL compared to the saline alone irrigation

### **Steroid irrigation adverse effects: IOP and HPA axis**

The incidence abnormal ACTH (OR = 0.28; [95% CI]: 0.04, 1.84; I<sup>2</sup> = 8.7%) was not significantly higher in post-treatment values compared to pre-treatment values.<sup>1,5,8,11</sup> Additionally, there was no difference in cortisol levels between post-treatment values and pre-treatment values (SMD = -0.10; [95%CI]: -0.45,0.24).<sup>8,11,12,18</sup>

Steroid irrigation did not significantly increase the IOP (SMD = -0.02; [95%CI]: -0.29,0.26) compared to pre-treatment values.<sup>5,8,13,18</sup> There was no significant inter-study approximate heterogeneity concerning these measurements (I<sup>2</sup> < 50%). Altogether, steroid irrigation may not cause adverse effects, such increased IOP and distorted HPA axis

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Although steroid irrigation after ESS can efficiently improve sinus inflammation as well as QOL, steroids did not confer any additional benefit over saline alone as post-ESS care for the CRS patient population. However, no adverse effects regarding systemic steroid absorption were found.





## 3.4 Leitlinien

---

### **AWMF 2017 [3].**

*Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.*

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.

Rhinosinusitis, S2k-Leitlinie

Siehe auch: Stuck B et al, 2018 [17], Stuck B et al, 2018 [16]

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Ziel dieser Leitlinie ist die Forderung einer qualitativ hochwertigen Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich mit entsprechenden Beschwerden bzw. mit dem Verdacht auf eine entzündliche Erkrankung im Bereich der Nasennebenhöhlen (Rhinosinusitis, RS) in ärztliche Behandlung begeben.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Zusätzlich zu den genannten Leitlinien und Positionspapieren wurde zentral eine systematische Literaturrecherche in PubMed (National Library of Medicine) zur Diagnostik und Therapie der RS des Erwachsenen mit einer Begrenzung auf randomisierte Studien und systematische Reviews aus den Jahren 2010-2015 durchgeführt und allen Autoren zur Verfügung gestellt.
- Von den Autoren wurde darüber hinaus zu den jeweiligen Kapiteln eine aktuelle Literaturrecherche nach Originalarbeiten in deutscher oder englischer Sprache aus den letzten 10 Jahren (2005-2015) und nach Reviewartikeln in deutscher oder englischer Sprache aus den letzten 5 Jahren (2010-2015) durchgeführt

#### LoE

- (soll / soll nicht, sollte / sollte nicht und kann / kann nicht)

#### GoR

- Empfehlungen mit „soll“ oder „soll nicht“ entsprechen demnach einer starken Empfehlung (erwünschte Effekte überwiegen eindeutig Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa), Empfehlungen mit „sollte“ oder „sollte nicht“ einer moderaten Empfehlung (erwünschte Effekte überwiegen vermutlich Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa) und „kann“ bzw.

„kann nicht“ einer schwachen Empfehlung (kein ausreichender Anhalt für überwiegenden Nutzen/ Risiko der Intervention).

#### Sonstige methodische Hinweise

- Diese Leitlinie ist gültig bis 5 Jahre nach Veröffentlichung, spätestens zu diesem Zeitpunkt erfolgt eine inhaltliche Überprüfung und gegebenenfalls eine Aktualisierung. Werden dem Leitlinienkoordinator zwischenzeitlich Erkenntnisse bekannt, die eine Überarbeitung der Leitlinie erfordern, so erfolgt die Aktualisierung bereits früher.
- Die vorliegende Leitlinie ist eine Aktualisierung der im Jahre 2007 erstmals publizierten und im Jahre 2012 aktualisierten S2k-Leitlinie „Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie [243, 245] sowie der im Jahre 2008 publizierten Leitlinie „Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin [244].

### **Medikamentöse Therapieverfahren**

#### **Empfehlungen 1**

Welche Rolle spielen medikamentöse Therapieverfahren bei der akuten und der rezidivierenden akuten Rhinosinusitis?

Empfehlungen:	Ergebnis der Abstimmung
<p>■ Dekongestiva können zur symptomatischen Linderung bei ARS verwendet werden. Topische Dekongestiva sollen frei von Benzalkoniumchlorid sein. Dekongestiva sollten nicht länger als 10 Tage angewendet werden.</p> <p>Bei einer ARS und bei einer rez. ARS können Schmerzmittel zur symptomatischen Therapie empfohlen werden.</p>	<p>9/9 starker Konsens</p>
<p>■ Bei einer akuten allergischen und bei der rez. ARS sollten lokale Kortikoid-Anwendungen erfolgen.</p>	<p>7/7 starker Konsens</p> <p>4/4 starker Konsens</p>

#### **Dekongestiva:**

Sympathomimetika oder Parasympatholytika können systemisch und/oder lokal eine vasokonstringierende Wirkung mit vorübergehender Abschwellung der Nasenschleimhaut entfalten und dadurch lt. einiger Studien eine kurzfristige Verminderung von Schmerzen, eine freiere Nasenatmung und eine Erweiterung der Ostien bewirken [13–15, 17]. Andere Studien konnten keine Verbesserungen der Symptome gegenüber Placebo zeigen [18]. Wegen der Gefahr des Rebound-Effektes bzw. der Gefahr der Rhinitis medikamentös empfehlen alle internationalen Leitlinien die Beschränkung der Nutzungsdauer der lokalen Vasokonstringentien (z.B. Xylometazolin bzw. Oxymetazolin 0,05 % oder Ipratropiumbromid 0,03 oder 0,06 %) auf längstens 7 Tage. Eine geringere Gefahr besteht bei niedrigen Dosierungen und bei Vermeidung von Präparationen mit Konservierungsstoffen (z.B. Benzalkoniumchlorid). Anhand der vorliegenden Studien muss von klinisch relevanten Reiz- und Schädigungswirkungen durch Benzalkoniumchlorid (= BKC) in Nasentropfen und Nasensprays ausgegangen werden [4, 12, 19–23]. Da inzwischen auch BKC-freie Präparationen erhältlich sind, wird eine Einschränkung

der Verwendung von BKC empfohlen. Insbesondere Allergiker und Langzeit-Nutzer von Nasensprays sollten diese Substanz meiden.

In einem aktuellen Cochrane Review wird die klinische Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von nasalen und systemischen Dekongestiva neu bewertet [5]. Aus dieser Cochrane-Analyse lassen sich keine Unterschiede bezüglich des Sicherheitsprofils zwischen lokal und systemisch applizierten Sympathomimetika feststellen und beiden wird eine gute Verträglichkeit im Rahmen der kurzzeitigen Behandlung der akuten Rhinosinusitis bescheinigt. In 15 Studien mit 1838 Teilnehmern fanden sich jedoch mehr belastbare klinische Daten zur Sicherheit oral applizierter, systemischer Dekongestiva als für die lokale Applikation. Für die lokale Anwendung gilt die Empfehlung zum Gebrauch über max. 10 Tage in möglichst geringer Dosierung und ohne Benzalkoniumchlorid-Zusatz. Im Falle der Ausbildung einer Rhinitis medikamentösen wird eine Entwöhnung, z.B. nach einem Stufenschema unter Verwendung eines topischen Kortikoids, empfohlen [3].

#### **Sekretolytika:**

Die chemisch definierten Sekretolytika Acetylcystein und Ambroxol werden zwar häufig unterstützend neben der Antibiotikagabe bei der ARS eingesetzt, jedoch liegt für den Nutzen dieser Therapie keine Evidenz vor

#### **Steroide:**

Mehrere aktuelle Leitlinien [1, 252, 253] empfehlen topische Steroide als generelle Therapieoption bei ARS. Die beiden Ausgangsleitlinien [244, 245] sind dagegen für den hausärztlichen Bereich zurückhaltend. Wegen der Diskrepanz wurde eine erneute Evidenzrecherche durchgeführt.

#### **Topische Steroide bei ARS:**

Für durch Röntgen oder Endoskopie nachgewiesene ARS von mehr als 1 Woche Dauer ziehen die Autoren eines aktuellen Cochrane-Reports [2] die Schlussfolgerung, dass eine Therapie mit Kortikoid-Spray als Mono- oder Co-Therapie mit Antibiotika mäßige Effektivität bezüglich symptomatischer Besserung bietet. Die vier eingeschlossenen Studien wurden allerdings an Kliniksambulanzen durchgeführt [6, 9–11] bzw. untersuchten Patienten mit rezidivierender oder allergischer RS [9–11]. Die Ergebnisse sind deswegen auf die primärmedizinischen Verhältnisse nicht übertragbar. Die Einschlusskriterien eines zweiten systematischen Reviews [7] beziehen ebenfalls neben unkomplizierter ARS vorwiegend die Studien mit rez. ARS bzw. das Klientel von Kliniksambulanzen ein [6, 8–11, 39].

Die einzige im rein hausärztlichen Setting durchgeführte RCT an 240 Erwachsenen mit unkomplizierter ARS fand keine Vorteile für die Verwendung intranasaler Steroide [39]. Die Diagnose wurde dabei rein klinisch gestellt: mindestens 3 Symptome und 1 Befund bei weniger als einer Woche Krankheitsdauer.

#### **Orale Steroid-Medikation bei ARS:**

Ein Cochrane Review [40] fand keinen positiven Effekt einer Steroidmedikation bei Erwachsenen mit nur klinisch diagnostizierter akuter Sinusitis im hausärztlichen Bereich [36, 38]. Die meisten Studien stammen aus HNO-Ambulanzen und zusätzlicher radiologischer Diagnosestellung [37, 41, 45]. Dort zeigte sich (in Kombination mit Antibiotikagabe und bei erheblichem Risiko für Bias) eine NNT von 7 für Symptomlinderung bzw. für kurzfristige Schmerzlinderung. Die Steroid-Dosierungen lagen bei 24-80mg Prednisolon für 3 bis 7 Tage bzw. 1mg Betamethason täglich für 5 Tage.

#### **Topische Steroide bei der rez. ARS:**

Ein systematisches Review [46] fand drei relevante Studien, die allerdings alle CRS und rez. ARS zusammen untersuchten. Insgesamt wird dort die Evidenzlage wegen des Risikos für Bias als nur mäßig gut eingeschätzt.

Die multizentrische Studie von Meltzer [8] schloss Kinder ab 12 Jahren mit rez. ARS ein und wurde u.a. an zahlreichen Allergiker-Ambulanzen durchgeführt. Die Studie von Qvarnberg [44] untersuchte 40 Patienten mit chronischer oder rezidivierender RS, die zu einer operativen Versorgung überwiesen wurden. Die methodisch beste und für die Fragestellung relevanteste Studie von Dolor [10] umfasste insgesamt 95 erwachsene Patienten mit rez. ARS (79%) oder CRS (21%); die Hälfte wurden in der Primärebene bzw. an HNO-Ambulanzen behandelt. Eine Behandlung mit einmal täglich 200µg Fluticason intranasal für drei Wochen zusätzlich zu 10 Tagen Behandlung mit Cefuroxim führte zu einer subjektiven Besserung nach im Median 6 Tagen gegenüber 9,5 Tagen unter Placebo.

**Antihistaminika:**

Bei bekannter allergischer Disposition (Anamnese, positiver kutaner Allergietest, Nachweis von spezifischem IgE) konnte bei Patienten mit einer ARS der Niesreiz und die Nasenobstruktion durch 10mg/d Loratadin gelindert werden [42]. Ein Behandlungsversuch ist auch denkbar mit topischen H1-Blockern (=Antihistaminika) [27, 35, 43].

**Schmerzmittel:**

Bei der ARS wird lediglich bei bestehenden Schmerzen und nicht als abschwellende Maßnahme die Einnahme von Analgetika / Antiphlogistika empfohlen. Wegen der stärker entzündungshemmenden Wirkung ist ASS und Ibuprofen vor Paracetamol in dieser Indikation zu empfehlen, wegen der besseren Magenverträglichkeit bzw. falls im Behandlungsverlauf eine operative Intervention geplant ist oder notwendig wird, Ibuprofen vor ASS. Es liegen hierzu keine Studien bei RS vor, eine Behandlung sollte je nach Effekt erfolgen.

**Sonstige:**

Weder in Bezug auf die Gabe von Zink noch auf die Gabe von Vitamin C liegen klinische Studien zur Wirksamkeit bei ARS vor, daher kann eine Anwendung derzeit nicht empfohlen werden.

**Empfehlungen 2**

Welche Rolle spielen medikamentöse Therapieverfahren bei der **chronischen Rhinosinusitis**?

Empfehlungen:	Ergebnis der Abstimmung
■ Dekongestiva sollten bei der CRS aufgrund der Gefahr der Entstehung einer Rhinitis medicamentosa nicht angewendet werden.	7/7 starker Konsens
■ Topische Kortikosteroide sollten zur Therapie der CRSsNP und insbesondere der CRScNP zur Anwendung kommen.	6/6 starker Konsens
■ Die Therapie mit systemischen Kortikosteroiden kann in Einzelfällen erwogen werden.	7/7 starker Konsens
■ Ausgewählte Biologika können bei Versagen etablierter Therapieformen im Einzelfall bei CRScNP eingesetzt werden.	6/6 starker Konsens

<b>Empfehlung:</b>	<b>Ergebnis der Abstimmung</b>
Eine adaptive Desaktivierungsbehandlung sollte bei Patienten mit gesichertem NERD-Syndrom und einer CRScNP bei Auftreten einer Rezidiv-Polyposis durchgeführt werden.	7/7 starker Konsens

### **Dekongestiva**

- Die Verbreitung des Einsatzes von Dekongestiva durch HNO-Ärzte ist gemäß Umfragen eher gering [28]. Dabei erscheint das Risiko, die rezeptfrei verfügbaren Dekongestiva dauerhaft bei CRS oder einer chronischen Nasenatmungsbehinderung anderer Genese zu verwenden, deutlich erhöht: von 895 Patienten mit chronischer mittelgradiger bis schwerer Rhinitis verwendeten 49% abschwellende intranasale Mittel seit mehr als einem Jahr. Ausgeprägte nasale Blockade, langes Leiden, Schlafstörungen, Übergewicht und die Aufforderung zu geringerem Konsum verstärkten den übertriebenen Gebrauch von Dekongestiva [26].
- Neben Dekongestiva aus Adrenalin-Derivaten werden neuerdings Capsaicin haltige Sprays versucht – mit langanhaltender antiphlogistischer Wirkung bei der chronischen (nichtallergischen) Rhinitis [24], dies allerdings noch mit unbekanntem Verbreitungsgrad.

### **Sekretolytika**

- Bisher wurde die Studienlage für die Anwendung von Sekretolytika bei der chronischen Sinusitis als nicht ausreichend belegt angesehen [244, 245, 252]. Daher erfolgte eine dezidierte Literatursuche. Dabei zeigten sich in den letzten 5 Jahren folgende neue Studien: In einer prospektiven Pilotstudie zeigte das Mukolytikum Erdosteine alleine eine stärkere Verbesserung der Symptomatik als Erdosteine mit einem topischen Glukokortikoid bei Patienten mit CRScNP [25]. Alternativ ist hier ein partieller Antagonismus der gut belegten Wirkung von Glukokortikoiden ein Erklärungsansatz. Aufgrund der geringen Anzahl von Studien, deren Gute und der niedrigen eingeschlossenen Patientenanzahl können Mukolytika nicht sicher die Symptomatik einer CRS bessern, die Anwendung kann aber in bestimmten Subgruppen als Therapieoption angewendet werden. Dabei ist die Studienlage weitgehend auf den HNO-ärztlichen Bereich begrenzt.

### **Glukokortikosteroide**

- Die Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden gilt als die Erstlinientherapie der CRS [1, 244, 245, 252]. Sie gilt für alle Versorgungsebenen. Entsprechend werden sie auch häufig gemäß Umfragen zur Therapie der CRS verordnet (z.B. von Allergologen in 74,6%) [29]. Bislang untersuchten insgesamt 25 randomisierte Studien den Effekt von Glukokortikoiden bei CRS [308]. 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 [33]. Ein aktueller Cochrane Review identifizierte 18 Studien zum Einschluss in eine qualitative, sowie 13 in eine quantitative Analyse zur Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalen, topischen Glukokortikoiden bei CRS [34]. In der weiteren Analyse verringert sich die Studienanzahl so weit, dass nur noch eine Studie [32] mit Patienten mit CRScNP im Hinblick auf die Wirkung auf die Lebensqualität untersucht wurde. Entsprechend verzichtet der Cochrane Review auf eine separate Darstellung der Ergebnisse an Patienten mit CRScNP und CRScNP. Er weist eine Besserung der subjektiven Symptomatik, speziell der Nasenatmung, Rhinorrhoe, Riechstörung und von Kopf-/Gesichtsschmerz nach [34]. Dabei erscheinen die ersten drei Symptome starker verbessert, bzw. die Besserung mit höherer

Datenqualität nachgewiesen. Die Effektstärke wird als moderat angegeben. Die Datenlage ist für topische Glukokortikoide bei CRS<sub>NP</sub> 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 [257]. Ihre Wirkung (hier: Fluticason 400 µg 2x /die) im Hinblick auf das Riechvermögen kann aber durch eine NNH-OP noch gesteigert werden [30]. Auch eine Besserung der subjektiven Lebensqualität wurde berichtet [31]. Ein aktueller Cochrane Review zum Vergleich verschiedener topischer Glukokortikoide konnte keine Überlegenheit von Fluticason versus Mometason oder Beclomethason im Hinblick auf Wirksamkeit oder Nebenwirkungen feststellen [154]. Eine höhere Dosierung scheint möglicherweise die Lebensqualität mehr zu verbessern, allerdings auf Kosten einer größeren Häufigkeit einer Epistaxis. Die systemische Anwendung von Glukokortikoiden kann allein oral oder zusätzlich zur topischen Therapie erfolgen.

- Die alleinige, orale Gabe von Glukokortikoiden über zwei oder drei Wochen bei CRS<sub>NP</sub> bessert gemäß eines aktuellen Cochrane Reports [155] die subjektive Sinusitis-spezifische Lebensqualität und die Schwere der Erkrankung gemessen anhand der Ausprägung der Symptome. Die Größe der Polypen verringert sich im Rahmen der oralen Therapie [257] mit einer größeren Effektstärke als durch die topische Therapie alleine [155]. Diese Wirkung war 10 [153] bzw. 26 Wochen [151] nach Therapie nur noch in verringertem Ausmaß nachweisbar, so dass aufgrund der Heterogenität der Daten die Autoren darauf hinweisen, dass der Therapieeffekt zu diesem Zeitpunkt nicht mehr sicher nachgewiesen werden kann. Die orale Gabe verursacht dagegen wahrscheinlich mehr gastrointestinale Nebenwirkungen (risk ratio RR) 3,45; 95% Konfidenzintervall 1,11 – 10,78; 187 Teilnehmer und Schlafstörungen (RR 3,63; 95% Konfidenzintervall 1,10 – 11,95; 187 Teilnehmer [152, 153, 156] im Vergleich zu Placebo. Ein erhöhtes Risikoprofil für Stimmungsänderungen konnte nicht nachgewiesen werden.
- Eine zusätzliche systemische (orale) Glukokortikoid-Gabe bessert die Größe nasaler Polypen stärker als die topische Gabe allein [160]. Dies wurde in einem aktuellen Cochrane Review bestätigt [161]. Bei allerdings nur einer Studie (N=30), die den additiven Effekt von oralen Glukokortikoiden zur topischen Therapie bei Erwachsenen untersucht hat [160], besteht aufgrund der als sehr gering eingestuften Datenqualität und fehlender Daten zur Beeinflussung der subjektiven Lebensqualität der Studienteilnehmer die Notwendigkeit zur Durchführung weiterer spezifisch geplanter Studien. Neben der Standardtherapie von topischen Glukokortikoiden als Nasenspray oder -tropfen ist auch die Zugabe der Glukokortikoide zur Nasenspülung eine Therapieoption, wenn auch derzeit unter den Bedingungen eines Off-label-Gebrauchs [307] oder als Inhalation. Ein aktueller Cochrane Review [154] identifizierte nur eine Studie, die die Applikation von Budesonid als Nasenspray mit der als Inhalation verglich [159]. Bei Besserung von Symptomatik und Polypengröße in beiden Therapiegruppen wurden deutliche methodische Mängel der Studie aufgedeckt und daher die beobachtete stärkere Besserung in der Inhalationsgruppe bei gleicher Nebenwirkungsrate sehr kritisch und zurückhaltend interpretiert. Weitere Untersuchungen verwendeten neuartige Applikationsmodi, die insgesamt die Wirksamkeit der Glukokortikoide bestätigen [142, 143, 150, 157, 158]. So kann das Glukokortikoid auch als Inhalation/Verneblung appliziert werden und bewirkt effektiv eine verringerte Polypengröße im Vergleich zu Placebo mit Besserung der Symptomatik [157]. Beim Vergleich

verschiedener Applikationsmodi besserten orale und inhalative Gabe eines Glukokortikoids das Riechvermögen mehr als die Applikation als Nasenspray bei CRS [158]. Systemische Effekte einer Budesonid-haltigen Spülung oder Inhalationstherapie konnten nicht nachgewiesen werden (N=20) [142]. Der Effekt für die CRSsNP ist weniger klar als bei CRSsNP [308]. Dennoch wurden auch hier Empfehlungen zugunsten einer topischen Therapie mit Glukokortikoiden ausgesprochen [1, 141, 244, 245, 252]. Dabei berichtete eine Meta-Analyse eine erhöhte Wirksamkeit topischer Steroide in der postoperativen Situation und bei Anwendung von Applikationsarten, die die Nasennebenhöhlen erreichen [139].

- Die systemische Gabe von Glukokortikoiden bei CRSsNP ist weniger untersucht und erreicht daher ein geringes Evidenzniveau [140]. Ein Cochrane Review zur alleinigen systemischen Gabe von Glukokortikoiden bei CRSsNP [155] konnte keine randomisierten, kontrollierten Studien zu dieser Fragestellung identifizieren und auswerten und verzichtet daher auf eine Unterscheidung CRSsNP/CRSsNP. Der bereits angesprochene Cochrane Review zur topischen Therapie [34] schloss von vier Studien mit CRSsNP [32, 33, 144, 148] zur weiteren Analyse ein. Er kritisiert die kleineren Fallzahlen und die schlechtere Datenqualität. Bei Patienten mit CRSsNP (N=20) zeigte sich die Anwendung von Fluticason mittels neuartigem Applikationssystem im Vergleich zu Placebo überlegen: Es verbesserte sich die Lebensqualität und der Endoskopiescore sowie die Nasenatmung (gemessen mittels peak nasal inspiratory flow) [144].
- Die Anwendung topischer Glukokortikoide führt zu dem vermehrten Auftreten einer Epistaxis (Relatives Risiko 2,74; 95% Konfidenzintervall 1,88-4; 2508 Teilnehmer, 13 Studien) [34]. In wie weit andere lokale oder systemische Nebenwirkungen durch topische Glukokortikoide begünstigt sind, bleibt gemäß der Cochrane Analyse unklar. Ursache sind dabei sowohl fehlende Daten wie auch geringe Datenqualität bei sehr heterogener Qualität der Erfassung von
- Nebenwirkungen. Glukokortikoide sind bei CRSsNP, aber auch bei CRSsNP als Standardtherapie anzusehen. Dabei bestehen die besten Daten zur Wirksamkeit als Applikation als Nasenspray.

#### **Antihistaminika**

- In 11% der klinischen Studien zur CRS zählten Antihistaminika zur maximalen medikamentösen Therapie in Kombination mit anderen Medikamenten [149]. Dennoch ist die Datenlage im Rahmen von Studien sehr begrenzt [147]. Zur Behandlung der CRS erscheint die Verschreibung von Antihistaminika möglich, vor allem bei Vorliegen einer allergischen Ko-Morbidität.

#### **Leukotrienantagonisten**

- Eine Literatursuche zu klinischen Studien der letzten 5 Jahre zur Anwendung von Leukotrienantagonisten bei CRS wies auf zwei Übersichtsarbeiten hin, die die Therapieoptionen kritisch würdigten [145, 146]. In diesen wurden Patienten mit CRS (N=24) postoperativ doppelt-blind randomisiert Placebo-kontrolliert mit 10 mg Montelukast therapiert [177] und ein positiver Effekt bei allerdings Verwendung von nicht-validierten Lebensqualitätsinstrumenten nachgewiesen [257]. Ebenfalls postoperativ ergab bei CRSsNP 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 weitere prospektive randomisierte Untersuchung verglich orale und topische Glukokortikoidgabe mit und ohne Anwendung von Montelukast [178]. Im Gegensatz zu den übrigen Studien waren hier Patienten mit CRSsNP



ohne operative Intervention eingeschlossen. Eine Besserung der Lebensqualität zeigte sich nach 8, nicht mehr aber nach 12 Wochen durch den Zusatz von Montelukast. Leukotrienantagonisten scheinen im Vergleich zu Placebo einen positiven Effekt zu haben. Bei Anwendung von topischen Steroiden ist dieser Effekt auf einen Gewinn an Lebensqualität begrenzt.

### **Biologika**

- **Anti IgE-Antikörper (Omalizumab)** Omalizumab ist ein Anti-IgE Antikörper, der zur Behandlung eines schweren allergischen Asthmas zugelassen ist, welches sich mit der üblichen stadiengerechten Kombination aus Kortison und Beta-2-Sympathomimetika nicht kontrollieren lässt. Vorausgesetzt wird eine nachgewiesene Allergie auf ganzjährig bedeutsame Inhalationsallergene bei deutlich reduzierter Lungenfunktion (Einsekundenkapazität weniger als 80%). Im Rahmen der Entwicklung dieses Medikamentes wurde als günstige Nebenwirkung auch eine Verkleinerung der nasalen Polypen bei CRSsNP beschrieben [176].
- Im Rahmen einer prospektiven, Placebo-kontrollierten Studie [174] zeigte sich während einer sechsmonatigen Therapie eine tendenzielle, aber nicht-signifikante Besserung des subjektiven Befindens. Kritisiert wurde dabei der Einschluss von Patienten mit CRSsNP in diese Studie [241]. Die klinische Wirksamkeit von Omalizumab wurde mit signifikant verringerter Polypengrose nach 8 Wochen Therapiedauer belegt [175], gleichzeitig bessert sich der CT-Befund und das subjektive Befinden. Wegen der weiteren Größenabnahme nach 16 Wochen 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 Polypengrose. Das Ansprechen konnte basierend auf dem IL-5 Spiegel im Nasensekret vorhergesagt werden [179]. 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 [179]. Weiterhin steht Mepolizumab als IL-5 Antikörper zur Therapie zur Verfügung. In einer randomisierten, doppelt-verblindeten Untersuchung erhielten 30 Patienten 2 Injektionen Mepolizumab (750 mg, N=20) im zeitlichen Abstand von 4 Wochen oder Placebo (N=10). Es zeigten 12 von 20 Mepolizumab erhaltende Patienten eine signifikante Verkleinerung der Polypen und eine Besserung des CT-Befundes [183]. Damit ist die Wirksamkeit dieser Therapieform prinzipiell belegt.

### **Topische antimykotische Therapie**

- Die Anwendung von antimykotischen Therapien ist gering verbreitet [28], da trotz vier randomisierter Studien kein dauerhafter positiver Effekt einer topischen antimykotischen Therapie bei CRS nachgewiesen werden konnte, der den von NaCl-Nasenspülungen übersteigt [182, 184, 308]. Lediglich kurzfristig – nach 2 Wochen Therapie – und temporär begrenzt, zeigte sich ein signifikanter Unterschied [180]. Dabei wurde eine fehlende Wirkung auch beim postoperativen Situs nachgewiesen [181]. Entsprechend kann diese Therapie nicht empfohlen
- werden [307]. In einer kontrollierten Studie mit Vergleich verschiedener antimykotischer Therapien zeigte sich Fluconazol als Nasenspray oder Spülung Itraconazol oder einer Kontrollgruppe gegenüber überlegen bei Patienten, die die Kriterien einer allergischen Pilzsinusitis mit postoperativem Situs erfüllten [173].

### Sonstiges:

Einen Einfluss der Körperposition konnte bei zusätzlicher, sechs-wöchiger Anwendung einer deutlich vorgebeugten Kopfposition (Quadrupede Head Position) zur maximalen medikamentösen Therapie mit Glukokortikosteroid, Antibiotikum, Antihistaminikum und standardisiertem Myrthol nachgewiesen. Prospektiv, randomisiert, doppelt-blind zeigte sich eine Besserung der Lebensqualität und des CT-Befundes signifikant überlegen bei der Anwendung der Therapie in dieser Kopfposition zweimal täglich für 20 min (N=106) [165].

### Empfehlungen 3

In welchen Fällen und mit welchen Substanzen sollte eine akute oder eine rezidivierende akute Rhinosinusitis antibiotisch therapiert werden?

### Antibiotische Therapie

<b>Allgemeine Empfehlung:</b>	<b>Ergebnis der Abstimmung</b>
Bei einer ARS bzw. einer akuten Exazerbation einer rez. ARS sollten in der Regel keine Antibiotika gegeben werden (starker Konsens, 7/7).	7/7 starker Konsens
<p>1. Eine antibiotische Therapie bei ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ sollte erwogen werden bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren, insbesondere chronisch entzündlicher Lungenerkrankung, Immundefizienz bzw. Immunsuppression oder</li> <li>■ sollte erfolgen bei Hinweisen auf Komplikationen, wie starke Kopfschmerzen, Gesichtsschwellungen, Lethargie</li> </ul>	7/7 starker Konsens
2. Eine antibiotische Therapie kann empfohlen werden bei ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS und starken bzw. sehr starken Schmerzen plus erhöhten Entzündungswerten (CRP über 10 mg/l oder BSG über 10mm/h bei Männern bzw. über 20mm/h bei Frauen).	7/7 starker Konsens
<p>3. Eine antibiotische Therapie kann erwogen werden bei ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS (erhöhte Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Ursache) mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ starken Beschwerden und/oder</li> <li>■ Verstärkung der Beschwerden im Lauf der Erkrankung, und/oder</li> <li>■ Fieber &gt; 38,5 °C</li> </ul>	7/7 starker Konsens



<p><b>Empfehlung zur Auswahl des Antibiotikums :</b></p> <p>Nach Abwägung von Wirkungen und Nebenwirkungen kann bei der ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS mit einer Therapiedauer 5-10 Tage die folgende Antibiotikaauswahl empfohlen werden (Abweichungen von den angegebenen Dosierungen können erforderlich werden:</p> <p>1. Wahl: Amoxicillin 3 x 500mg/d bzw. Cephalosporin (Cefuroxim 2 x 250mg/d)</p> <p>2. Wahl: Makrolide z.B. Azithromycin 500mg/d oder Amoxicillin + Clavulansäure oder Doxycyclin oder Co-Trimoxazol (ggf. andere Antibiotika entsprechend regionalen Resistenzmustern)</p>	<p>Ergebnis der Abstimmung</p> <p>7/7 starker Konsens</p>
<p><b>Empfehlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Bei CRSsNP sollte der längerdauernde Einsatz von Clarithromycin bei Versagen der Standardtherapie erwogen werden. Im Einzelfall kann zur Besserung des Befundes Erythromycin bzw. zur passager begrenzten Besserung der Lebensqualität Roxithromycin eingesetzt werden. Azithromycin sollte nicht angewandt werden.</li><li>■ Bei CRScNP kann im Falle einer Rezidiv-Polyposis eine längerdauernde Therapie mit Doxycyclin erwogen werden.</li><li>■ Die Anwendung von Erythromycin, Azithromycin und Roxithromycin kann nicht empfohlen werden bei CRScNP.</li><li>■ Die topische Anwendung von Antibiotika bei Patienten mit CRS sollte nicht erfolgen.</li></ul>	<p>Ergebnis der Abstimmung</p> <p>7/7 starker Konsens</p> <p>7/7 starker Konsens</p> <p>7/7 starker Konsens</p> <p>7/7 starker Konsens</p>
<p><b>Empfehlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Bei Versagen einer konservativen Therapie sollte eine operative Therapie erwogen werden (starker Konsens, 6/6)</li><li>■ Im Einzelfall kann auch eine primäre operative Therapie sinnvoll sein.</li></ul>	<p>Ergebnis der Abstimmung</p> <p>6/6 starker Konsens</p> <p>5/5 starker Konsens</p>

- Für den Therapiebeginn sollte ein gezielt enges Wirkspektrum gegen die wahrscheinlichsten Erreger gewählt werden [253]. In den oben genannten erfolgreichen Studien bei ARS wurde 3 x 500 mg/d Amoxicillin oder 2-3 x 1330 mg/d Penicillin für 7-10 Tage [95, 216] oder Azithromycin 1x 500 mg/d für 3 Tage [111] verwendet.
- Vergleichende Studien und Metaanalysen zu unterschiedlicher Dosierung, Therapiedauer oder Wirkstoffen erbrachten fast durchgängig eine Gleichwertigkeit aller antibiotischen Substanzen [93, 94, 97, 271, 275, 276]. Auffällig hierbei ist, dass in Deutschland häufig mit vergleichsweise hohen Dosierungen gearbeitet wird.
- Antibiotika führen in einer sorgfältig selektierten Klientel (z.B. Schmerz + Entzündungsparameter) zu einer Verkürzung der durchschnittlichen Krankheitsdauer um mindestens 3 Tage (NNT = 4,5) [98]. In Langzeituntersuchungen der therapeutischen RCT's ließen sich bisher keine günstigen Effekte einer Antibiotikatherapie auf die Rezidivquote oder Komplikationsrate nachweisen [271, 275]. Auch in retrospektiven Studien ergaben sich keine Belege dafür, dass eine antibiotische Behandlung einer ARS schwere Komplikationen oder die Entwicklung einer CRS verhindern kann [102, 103].
- Die Häufigkeit leichterer Nebenwirkungen von Antibiotika (insbesondere Störungen im Magen-Darmtrakt) lag in den meisten neueren Studien um 15-20 % über der von Placebo [98] (+15%) [95] (+20%) [271] (+17%) [267] (+19%). Mittelstarke Nebenwirkungen, die einen Therapieabbruch notwendig machten, traten in durchschnittlich 2-3 % der Antibiotikatherapien
- auf [93]. In einem systematischen Review zur Frage des Nutzens einer antibiotischen Therapie konnten keine Belege für Unterschiede zwischen ARS und akut rez. ARS gefunden werden [101]. Entsprechend sollte daher jede Episode einer rez. ARS wie eine ARS behandelt werden.

#### **Empfehlungen 4**

In welchen Fällen und mit welchen Substanzen sollte eine chronische Rhinosinusitis antibiotisch therapiert werden?

Empfehlungen:	Ergebnis der Abstimmung
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bei CRSsNP sollte der längerdauernde Einsatz von Clarithromycin bei Versagen der Standardtherapie erwogen werden. Im Einzelfall kann zur Besserung des Befundes Erythromycin bzw. zur passager begrenzten Besserung der Lebensqualität Roxithromycin eingesetzt werden. Azithromycin sollte nicht angewandt werden.</li> </ul>	<p>7/7 starker Konsens</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bei CRSsNP kann im Falle einer Rezidiv-Polyposis eine längerdauernde Therapie mit Doxycyclin erwogen werden.</li> </ul>	<p>7/7 starker Konsens</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die Anwendung von Erythromycin, Azithromycin und Roxithromycin kann nicht empfohlen werden bei CRSsNP.</li> </ul>	<p>7/7 starker Konsens</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Die topische Anwendung von Antibiotika bei Patienten mit CRS sollte nicht erfolgen.</li> </ul>	<p>7/7 starker Konsens</p>

## **Systemische Antibiotika:**

### **Erythromycin**

Postoperative Einnahme von Erythromycin (250 mg/die) über 3 Monate zeigte im Vergleich zu Placebo allenfalls bei Patienten mit CRSsNP eine Tendenz zur Besserung des endoskopischen Befundes [100].

### **Azithromycin**

Eine prospektive, Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Azithromycin in Patienten mit CRS. Dabei wurde eine inhomogene Patientengruppe (92% voroperiert, 58% mit Revisionsoperation; N=60) rekrutiert [131]. 500 mg Azithromycin für 3 Tage gefolgt von 500 mg/Woche für 11 Wochen zeigte zusätzlich zur NaCl-Nasendusche und topischen Kortikoid keine subjektive Besserung der Lebensqualität, der Symptomatik oder eine erhöhte Nebenwirkungsrate [131], auch nach Analyse unter Cochrane-Standards [99].

### **Clarithromycin**

Die Anwendung von Clarithromycin ist als Antibiotikum bei der CRS bereits relativ weit verbreitet [28]. Für Clarithromycin (500 mg/die für 2 Wochen, danach 250 mg/die für 6 Wochen) zusätzlich zur Anwendung eines topischen Steroids ist eine Verringerung der Häufigkeit von Biofilmen, nicht jedoch der Symptome oder des CT-Befundes bei allerdings geringer eingeschlossener Patientenanzahl (N=19) nachgewiesen [368]. Die Wirksamkeit auf Biofilme konnte für Patienten mit CRSsNP bestätigt werden (N=32) [347], ein zusätzlicher Nutzen topischer Steroide in dieser Hinsicht aber nicht. Ein Vergleich der Dosis von 250 mg gegenüber 500 mg/die Clarithromycin bei CRSsNP belegte Vorteile für eine höhere Dosis in ihrer klinischen Wirksamkeit [132]. Die Wirksamkeit von Clarithromycin (200 mg/die) ließ sich bei Erwachsenen durch gleichzeitige Einnahme von Carboxymethylcystein (Carbocystein) (1500 mg/die) noch steigern: sowohl die Rate der Ansprecher (64,2 vs. 45,6%), wie auch das Ausmaß der anterioren und posterioren nasalen Sekretion besserte sich mehr, als bei der alleinigen Einnahme von Clarithromycin bei einer großen eingeschlossenen Patientenanzahl (N=425) [130]. Dabei zeigten sich nach 12 Wochen die klinischen Symptome einer Schleimhaurötung bei 67,1% versus 63,6% der behandelten Patienten gebessert oder geheilt. Auch für die Symptome Schleimhautschwellung (75,9% versus 66,0%), die Menge des Nasensekrets (72,3% versus 62,7%), die Art des Nasensekret (91,9% versus 86,6%) und das post-nasale Sekret (86,2% versus 70,3%) zeigte sich eine höhere Besserungsrate für die Kombination von Clarithromycin mit Carboxymethylcystein (Carbocystein).

In chinesischen Patienten zeigte Clarithromycin eine effektive Besserung sowohl bei CRSsNP (N=17) als auch CRSsNP (N=33) in einer offenen Anwendungsstudie [128]. Allerdings war die Besserung bei CRSsNP starker ausgeprägt und zwar sowohl im Befinden, als auch in der Besserung des Befundes. In chinesischen Patienten mit CRSsNP wurde Mometason im Vergleich zu Clarithromycin untersucht (N=43). Dabei zeigten beide Therapiegruppen einen vergleichbaren therapeutischen Effekt [129]. Im Vergleich von Antibiotika (Clarithromycin) mit topischen Glukokortikoid bei chinesischen Patienten mit CRSsNP zeigte sich eine geringe Überlegenheit des Antibiotikums in endoskopischen Scores, aber nicht der Lebensqualität, Symptomatik oder der Nebenwirkungen bei Auswertung nach Cochrane Standards [99].

### **Roxithromycin**

Ein Cochrane Report untersuchte den Effekt systemischer Antibiotika auf die CRS, schloss aufgrund der Datenqualität aber nur eine Studie (N=64) ein. Darin wurde Roxithromycin 150 mg/ die Placebo-kontrolliert für 3 Monate angewendet und bewirkte eine passagere Besserung der Symptomatik, basierend auf dem SNOT-20 Score [133]. Dieser Effekt konnte aber nach 6

Monaten nicht mehr bestätigt werden [137]. Head et al. bestätigen dies bei Auswertung nach Cochrane Standards und verweist auch auf einen gering gebesserten endoskopischen Befund (ausgedrückt als Summenwert) [99].

### **Doxycyclin**

Orales Doxycyclin (eingenommen für 3 Wochen, an Tag 1 200 mg, danach 100 mg/die) konnte bei Patienten mit CRScNP im Vergleich zu Placebo signifikant die Polypengrose reduzieren [156]. Die Wirkung war ähnlich ausgeprägt im Vergleich zu Glukokortikoiden und war für die Zeit 2-12 Wochen nach Therapiebeginn nachweisbar. Auch die subjektive Lebensqualität besserte sich. Entsprechend wurde eine längere, 3-monatige Einnahme empfohlen [257]. Seitens des Cochrane Reviews wurde die Studie deutlich kritisiert. So wurden Aussagen zum Effekt auf die krankheitsspezifische Lebensqualität aufgrund der Datenqualität nicht abgeleitet. Eine Häufung von gastrointestinalen Nebenwirkungen konnte für Anwendung von Doxycyclin bei CRScNP [156] nicht nachgewiesen werden.

### **Topische Antibiotika**

Der aktuelle Cochrane Review identifizierte keine Studien zur Auswertung in eine Analyse mit topischer Anwendung von Antibiotika [99]. Dabei liegen durchaus randomisierte Studien vor: Trotz zweier randomisierter Studien [308] liegt derzeit jedoch ungenügende Evidenz vor, um einen positiven Effekt topischer Antibiotika bei CRS zu bestätigen [307]. Dies betrifft sowohl Antibiotika als Zugabe zur Nasenspülung, wie auch solche, die mittels Verneblung (Auswertung von vier Studien [138] appliziert werden, wie z. B. Bacitracin/Colimycin [136, 307]. Für vernebelte Antibiotika wurden allerdings ein geringes Nebenwirkungspotential berichtet [138]. Die Anwendung von Mupirocin-Nasenspülungen bei Staph. aureus positiver, postoperativer Infektion (N=25) war in 88,9% effektiv in der Eradikation des Staph. aureus (im Vergleich zu 0% bei NaCl-Nasenspülung) [134]. Dieser positive Effekt war aber zeitlich limitiert und 2-6 Monate später nicht mehr nachweisbar. In einer Kohortenstudie zeigte sich zudem eine Besserung des endoskopischen Befundes bei Staph. aureus positiver CRS [135]. Bei Nachweis einer klinischen Infektion in der postoperativen Phase scheint eine topische Anwendung von Antibiotika als Alternative zur systemischen Gabe möglich. Allerdings ist die Aussagekraft trotz einer großen Kohorte (N=321) eingeschränkt aufgrund der geringen Häufigkeiten von akuten Exazerbationen in der postoperativen Phase [127]. Patienten mit CF (N=27) mit lokalem Nachweis von Staphylokokken oder Pseudomonas profitierten von der Zugabe von Tobramycin zu Hyaluronsäure bei topischer Anwendung für 14 Tage (randomisierte, doppel-blinde Studie) [119]. Dabei besserten sich der endoskopische Befund und das Befinden durch die Therapie. Zusammenfassend besitzt eine topische antibiotische Therapie einen Stellenwert nur in speziellen Patientengruppen und sollte vornehmlich wissenschaftlich begleitet werden, auch aufgrund des Risikos einer Resistenzentwicklung. Die Indikation ergibt sich bei Versagen der Standardtherapie mit Kortikoiden bzw. relevanten Kontraindikationen dieser.

#### Referenzen aus Leitlinien

1. Kaplan A (2014) Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. *Can Fam Physician* 60(3):227–234
2. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J (2013) Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD005149
3. Lorenz A, Kuster I, Beule AG (2015) Nicht-allergische Rhinitis: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Laryngorhinootologie* 94(12):847-60; quiz 861-2
5. Deckx L, Im Sutter A de, Guo L, Mir NA, van Driel ML (2016) Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD009612
6. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM (1997) Intranasal Budesonide Spray as an Adjunct to Oral Antibiotic Therapy for Acute Sinusitis in Children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78(6):598–601
7. Hayward G, Heneghan C, Perera R, Thompson M (2012) Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 10(3):241–249

8. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR (2000) Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 106(4):630–637
9. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H (2005) Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 116(6):1289–1295
10. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Califf RM, Simel DL (2001) Comparison of Cefuroxime With or Without Intranasal Fluticasone for the Treatment of Rhinosinusitis. The CAFFS Trial: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 286(24):3097
12. Bernstein I (2000) Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol* 105(1):39–44
13. Goodman Gilman A, Hardman JG (Hrsg) (1996) *The Pharmacological basis of therapeutics*, 9. Aufl. McGraw-Hill, New York
14. Taverner D, Latte J (2007) Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD001953
15. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW (1977) Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86(2 pt. 1):235–242
17. Melen I, Friberg B, Andreasson L, Ivarsson A, Jannert M, Johansson CJ (1986) Effects of phenylpropanolamine on ostial and nasal patency in patients treated for chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 101(5-6):494–500
18. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tonnesson M (1994) The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 515:57–64
19. Graf P, Hallen H, Juto JE (1995) Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 25(5):395–400
20. Graf P, Enerdal J, Hallen H (1999) Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125(10):1128–1132
21. Graf P, Hallen H (1996) Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope* 106(5 Pt 1):605–609
22. Berg OH, Henriksen RN, Steinsvag SK (1995) The effect of a benzalkonium chloride-containing nasal spray on human respiratory mucosa in vitro as a function of concentration and time of action. *Pharmacol Toxicol* 76(4):245–249
23. Graf P (1999) Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 21(10):1749–1755
24. Gevorgyan A, Segboer C, Gorissen R, van Drunen CM, Fokkens W (2015) Capsaicin for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD010591
25. Hoza J, Salzman R, Starek I, Schalek P, Kellnerova R (2013) Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - a pilot study. *Rhinology* 51(4):323–327
26. Mehuys E, Gevaert P, Brusselle G, van Hees T, Adriaens E, Christiaens T, van Bortel L, van Tongelen I, Remon J, Boussey K (2014) Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2(3):313–319
27. Berger WE, Fineman SM, Lieberman P, Miles RM (1999) Double-blind trials of azelastine nasal spray monotherapy versus combination therapy with loratadine tablets and beclomethasone nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. Rhinitis Study Groups. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82(6):535–541
29. Rondon C, Davila I, Navarro Pulido AM, Sanchez MC, Montoro J, Matheu V, Lluch-Bernal M, Fernandez-Parra B, Ibanez MD, Dordal MT, Colas C, Anton E, Valero A (2015) Clinical Management and Use of Health Care Resources in the Treatment of Nasal Polyposis in Spanish Allergy Centers: The POLAR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 25(4):276–282
30. Bardaranfar MH, Ranjbar Z, Dadgarnia MH, Atighechi S, Mirvakili A, Behniafard N, Sadeghi M, Abbaslu F, Baradaranfar A (2014) The effect of an absorbable gelatin dressing impregnated with triamcinolone within the olfactory cleft on polypoid rhinosinusitis smell disorders. *Am J Rhinol Allergy* 28(2):172–175
31. Sachanandani NS, Piccirillo JF, Kramper MA, Thawley SE, Vlahiotis A (2009) The effect of nasally administered budesonide respules on adrenal cortex function in patients with chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135(3):303–307
37. Cannoni M, Sambuc R, San Marco JL, Auquier P, Gorget C, Chiarelli P (1990) Comparative study of the efficacy and tolerance of prednisolone versus niflumic acid in the treatment of acute sinusitis in adults. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 107(4):276–281
38. Venekamp RP, Bonten MJM, Rovers MM, Verheij TJM, Sachs APE (2012) Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *CMAJ* 184(14):E751–7
39. Williamson IG, Rumsby K, Bengt S, Moore M, Smith PW, Cross M, Little P (2007) Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 298(21):2487–2496
40. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, Heneghan CJ, Del Mar CB, Perera R, Glasziou PP, Rovers MM (2014) Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD008115
41. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desautay A, Dubreuil C, Klossek JM, Pessey JJ, Peyramond D, Strunski A, Chastang C (2000) Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis* 32(6):679–684
42. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Coughnard J, Czarlewski W, Bousquet J (1997) Adjunct effect of Leitlinie S2k: Rhinosinusitis 65 loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 52(6):650–55

43. Hampel FC, JR, Martin BG, Dolen J, Travers S, Karcher K, Holton D (1999) Efficacy and safety of levocabastine nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 13(1):55–62
44. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E (1992) Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology* 30(2):103–112
45. Klossek J, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, Gehanno P, Gilain L, Jankowski R, Serrano E, Stoll D (2004) Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. *Presse Med* 33(5):303–309
46. van Loon, Juliette W L, van Harn RP, Venekamp RP, Kaper NM, Sachs APE, van der Heijden, Geert J M G (2013) Limited evidence for effects of intranasal corticosteroids on symptom relief for recurrent acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 149(5):668–673
47. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, Jardeleza C, Cheong YC, Field J, Wormald P (2008) Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *Laryngoscope* 118(11):2078–2081
48. Beule A, Athanasiadis T, Athanasiadis E, Field J, Wormald P (2009) Efficacy of different techniques of sinonasal irrigation after modified Lothrop procedure. *Am J Rhinol Allergy* 23(1):85–0
49. Passali FM, Crisanti A, Passali GC, Cianfrone F, Bocchi M, Messineo G, Bellussi L, Passali D (2008) Efficacy of inhalation therapy with water of Salsomaggiore (Italy) in chronic and recurrent nasosinus inflammation treatment. *Clin Ter* 159(3):175–180
50. Ottaviano G, Marioni G, Staffieri C, Giacomelli L, Marchese-Ragona R, Bertolin A, Staffieri A (2011) Effects of sulfurous, salty, bromic, iodine thermal water nasal irrigations in nonallergic chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, double-blind, clinical, and cytological study. *Am J Otolaryngol* 32(3):235–239
51. Passali D, Lauriello M, Passali GC, Passali FM, Cassano M, Cassano P, Bellussi L (2008) Clinical evaluation of the efficacy of Salsomaggiore (Italy) thermal water in the treatment of rhinosinus pathologies. *Clin Ter* 159(3):181–188
52. Low TH, Woods CM, Ullah S, Carney AS (2014) A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 28(3):225–231
53. Yen H, Sun M, Lin C, Sung F, Wang C, Liang K (2015) Adjunctive traditional Chinese medicine therapy for patients with chronic rhinosinusitis: a population-based study. *Int Forum Allergy Rhinol* 5(3):240–246
54. Yakirevitch A, Bedrin L, Migirov L, Wolf M, Talmi YP (2009) Use of alternative medicine in Israeli chronic rhinosinusitis patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 38(4):517–520
99. Head K, Chong LY, Pirochchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ (2016) Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011994
100. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, Dippold U, Kettern L, Mann WJ (2015) Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 125(5):1048–1055
101. Kaper NM, Breukel L, Venekamp RP, Grolman W, van der Heijden, Geert J M G (2013) Absence of evidence for enhanced benefit of antibiotic therapy on recurrent acute rhinosinusitis episodes: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 149(5):664–667
102. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J (2002) The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope* 112(1):59–63
103. Theis J, Oubichon T (2003) Are antibiotics helpful for acute maxillary sinusitis? *J Fam Pract* 6(52):485–497
104. Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, Jensen C (1970) Treatment of acute maxillary sinusitis. A comparison of four different methods. *Acta Otolaryngol* 70(1):71–76
105. Laine K, Maatta T, Varonen H, Makela M (1998) Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology* 36(1):2–6
106. Varonen H, Kunnamo I, Savolainen S, Makela M, Revonta M, Ruotsalainen J, Malmberg H (2003) Treatment of acute rhinosinusitis diagnosed by clinical criteria or ultrasound in primary care. A placebo-controlled randomised trial. *Scand J Prim Health Care* 21(2):121–126
107. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F (2005) Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *J Fam Pract* 54(2):144–151
108. Rizk H (2011) Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19(3):210–217
109. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter, An I M (2012) Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD006089
110. Rantanen T, Arvilommi H (1973) Double-blind trial of doxycycline in acute maxillary sinusitis. A clinical and bacteriological study. *Acta Otolaryngol* 76(1):58–62
111. Kaiser L, Morabia A, Stalder H, Ricchetti A, Auckenthaler R, Terrier F, Hirschel B, Khaw N, Lacroix JS, Lew D (2001) Role of nasopharyngeal culture in antibiotic prescription for patients with common cold or acute sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20(7):445–451
112. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP (2004) C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract* 54(506):659–662



113. Lindbaek M, Johnsen UL, Kaastad E, Dolvik S, Moll P, Laerum E, Hjortdahl P (1996) CT findings in general practice patients with suspected acute sinusitis. *Acta Radiol* 37(5):708–713
114. Norrelund N (1978) Treatment of sinusitis in general practice. A controlled investigation of pivampicillin (Pondocillin). *Ugeskr Laeger* 140(45):2792–2795
115. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho O (2005) Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 94(9):1208–1213
116. Keerl R, Weber R, Drees G, Draf W (1996) Individuelle Lernkurven der endonasalen mikro-endoskopischen Pansinusoperation. *Laryngorhinootologie* 75(6):338–343
117. Alkire BC, Bhattacharyya N (2010) An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 120(3):631–634
118. Marple BF, Stankiewicz JA, Baroody FM, Chow JM, Conley DB, Corey JP, Ferguson BJ, Kern RC, Lusk RP, Naclerio RM, Orlandi RR, Parker MJ (2009) Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults. *Postgrad Med* 121(6):121–139
119. Di Cicco M, Alicandro G, Claut L, Cariani L, Luca N, Defilippi G, Costantini D, Colombo C (2014) Efficacy and tolerability of a new nasal spray formulation containing hyaluronate and tobramycin in cystic fibrosis patients with bacterial rhinosinusitis. *J Cyst Fibros* 13(4):455–460
120. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C (2014) Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD006991
121. Poetker DM, Litvack JR, Mace JC, Smith TL (2008) Recurrent acute rhinosinusitis: presentation and outcomes of sinus surgery. *Am J Rhinol* 22(3):329–333
122. Venekamp R, Sutter A de, Sachs A, Bons S, Wiersma T, Jongh E de (2014) NHG-Standaard Acute rhinosinusitis M33. (derde herziening). *Huisarts Wet* 10(57):53
123. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, Ciavarella A, Doyle PW, Javer AR, Leith ES, Mukherji A, Schellenberg RR, Small P, Witterick IJ (2011) Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 7(1):2
124. Reinert S, Krimmel M (2014) Therapie odontogener Kieferhöhlenkrankungen. *MKG-Chirurg* 7(3):195–205
125. Weber RK (2015) Aktueller Stand der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie. *Laryngorhinootologie* 94 Suppl 1:S64-S142
126. Lambrecht JT (1995) Odontogenic diseases of the maxillary sinuses. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 40:106–113
127. Wijewickrama RC, Catalano PJ, Gupta R, Willen SN, More Y, Jonnalagadda S, Warman M (2013) Efficacy of targeted middle meatal antibiotics and endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 27(4):329–332
128. Luo Q, Deng J, Xu R, Zuo K, Li H, Shi J (2014) Clinical effect of clarithromycin therapy in patients with chronic rhinosinusitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 49(2):103–108
129. Zeng M, Long X, Cui Y, Liu Z (2011) Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *Am J Rhinol Allergy* 25(6):e203-7
130. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, Suzaki H, Kawauchi H, Takeuchi K, Naito K, Kase Y, Harada T, Moriyama H (2012) Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx* 39(1):38–47
131. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen, F W, Menger DJ, Lehtonen MT, Toppila-Salmi SK, Vento SI, Hytonen M, Hellings PW, Kalogjera L, Lund VJ, Scadding G, Mullol J, Fokkens WJ (2011) Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 66(11):1457–1468
132. Fan Y, Xu R, Hong H, Luo Q, Xia W, Ding M, Shi J, Lv M, Li H (2014) High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 128(3):236–241
133. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A (2006) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 116(2):189–193
134. Jervis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, Foreman A, Wormald P (2012) A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 122(10):2148–2153
135. Uren B, Psaltis A, Wormald P (2008) Nasal lavage with mupirocin for the treatment of surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 118(9):1677–1680
136. Videler WJM, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ (2008) Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology* 46(2):92–98
137. Piromchai P, Thanaviratnanich S, Laopaiboon M (2011) Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (5):CD008233
138. Woodhouse BM, Cleveland KW (2011) Nebulized antibiotics for the treatment of refractory bacterial chronic rhinosinusitis. *Ann Pharmacother* 45(6):798–802
139. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ (2013) Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 27(3):221–233
140. Lal D, Hwang PH (2011) Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review.

Int Forum Allergy Rhinol 1(2):136–143

141. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Craig JC, Harvey RJ (2011) Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD009274
142. Thamboo A, Manji J, Szeitz A, Santos RD, Hathorn I, Gan EC, Alsaleh S, Javer AR (2014) The safety and efficacy of short-term budesonide delivered via mucosal atomization device for chronic rhinosinusitis without nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(5):397–402
143. Han JK, Forwith KD, Smith TL, Kern RC, Brown WJ, Miller SK, Ow RA, Poetker DM, Karanfilov B, Matheny KE, Stambaugh J, Gawlicka AK (2014) RESOLVE: a randomized, controlled, blinded study of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(11):861–870
144. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ (2010) Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 48(3):292–299
145. Smith TL, Sautter NB (2014) Is montelukast indicated for treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis? *Laryngoscope* 124(8):1735–1736
146. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ (2013) Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 27(6):482–489
147. Ueda T (2003) Efficacy of combined drug therapy using a macrolide antibiotic and an antihistamine for adult patients with chronic paranasal sinusitis. *Jpn J Antibiot* 56 Suppl A:162–165
148. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC (2001) Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 39(2):75–79
149. Dautremont JF, Rudmik L (2015) When are we operating for chronic rhinosinusitis? A systematic review of maximal medical therapy protocols prior to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 5(12):1095–1103
150. Matheny KE, Carter KB, JR, Tseng EY, Fong KJ (2014) Safety, feasibility, and efficacy of placement of steroid-eluting bioabsorbable sinus implants in the office setting: a prospective case series. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(10):808–815
151. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B (2011) Combined oral and intranasal corticosteroid therapy for nasal polyps. *Ann Intern Med* 155(4):277–278
152. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, Kette F (2006) Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol* 118(1):128–133
153. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S (2012) Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy* 26(6):455–462
154. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM (2016) Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011993
155. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM (2016) Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011991
156. van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, Hens G, Hellings P, Ebbens FA, Fokkens W, van Cauwenberge P, Bachert C (2010) Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 125(5):1069–1076.e4
157. Wang C, Lou H, Wang X, Wang Y, Fan E, Li Y, Wang H, Bachert C, Zhang L (2015) Effect of budesonide transnasalnebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 135(4):922–29.e6
158. Reyhler G, Colbrant C, Huart C, Le Guellec S, Vecellio L, Liistro G, Rombaux P (2015) Effect of three-drug delivery modalities on olfactory function in chronic sinusitis. *Laryngoscope* 125(3):549–555
159. Vendelo Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Vang Petersen S, Synnerstad B (1993) The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 18(6):524–527
160. Bülbül T, Bülbül OG, Guclu O, Bilsel AS, Gursan SO (2013) Effect of glucocorticoids on nasal polyposis, with detection of inflammatory response by measurement of nitric oxide levels in nasal polyp tissue. *J Laryngol Otol* 127(6):584–589
161. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ (2016) Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011992
162. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J (2014) Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep* 14(6):441
163. Umbreit C, Virchow JC, Thom C, Hormann K, Klimek L, Pfaar O (2010) Aspirin-Intolerance-Syndrom. A common and interdisciplinary disease. *Der Internist* 51(9):1196–8, 1200–1
164. Klimek L, Pfaar O (2009) Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am* 29(4):669–675
165. Xiong M, Peng G, Yang C, Lai H, Wang J (2013) Quadrupedal head position enhances recovery from chronic maxillary sinusitis. *Am J Otolaryngol* 34(5):496–500
166. Randerath WJ, Galetke W (2007) Differenzialdiagnose der rezidivierenden Polyposis nasi. *Dtsch Arztebl Int* 104(46):A-3178
167. Weber R, Trautmann A, Randerath W, Heppt W, Hosemann W (2012) ASS-Toleranzinduktion. Therapieoption bei Patienten mit analgetikainduzierter Erkrankung der Atemwege. *HNO* 60(4):369–383
168. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD (2007) Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 119(1):157–164
169. Havel M, Ertl L, Braunschweig F, Markmann S, Leunig A, Gamarra F, Kramer MF (2013) Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270(2):571–578

170. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtmann I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, Boessert A, Schaefer D, Gosepath J, Mann WJ (2013) Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 68(5):659–665
171. Comert S, Celebioglu E, Yucel T, Erdogan T, Karakaya G, Onerci M, Kalyoncu AF (2013) Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 68(11):1443–1451
172. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, Keck T (2008) Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 63(9):1228–1234
173. Khalil Y, Tharwat A, Abdou AG, Essa E, Elsayy AH, Elnakib O, Elnaidany NF (2011) The role of antifungal therapy in the prevention of recurrent allergic fungal rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Ear Nose Throat J* 90(8):E1-7
174. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 48(3):318–324
175. Gevaert P, Calus L, van Zele T, Blomme K, Ruyck N de, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, Bacquer D de, van Cauwenberge P, Bachert C (2013) Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 131(1):110-6.e1
176. Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, Sacchi M, Tarantini F (2009) Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19(2):158–159
177. Schaper C, Noga O, Koch B, Ewert R, Felix SB, Glaser S, Kunkel G, Gustavus B (2011) Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(1):51–58
178. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ (2008) Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 139(5):682–687
179. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, van Cauwenberge P, Bachert C (2006) Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 118(5):1133–1141
180. Liang K, Su M, Shiao J, Tseng H, Hsin C, Lin J, Jiang R (2008) Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol* 22(1):52–58
181. Gerlinger I, Fittler A, Fonai F, Patzko A, Mayer A, Botz L (2009) Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266(6):847–855
244. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2008) Leitlinien Rhinosinusitis. Version 01.08.2008. 053-012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-012.html>. Zugegriffen: 27. September 2016
245. Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mosges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Weber R, Hormann K (2012) Leitlinie „Rhinosinusitis“ – Langfassung. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *HNO* 60(2):141–162
246. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2001) Das Leitlinien-Manual von AWMF und AZQ. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* (95):1–84
247. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. Zugegriffen: 06. April 2016
248. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Leitlinie Sinusitis maxillaris. Version 01.04.2008. 007-086. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-086.html>. Zugegriffen: 27. September 2016
249. Hauer AJ, Luiten EL, van Erp NF, Blase PE, Aarts MCJ, Kaper NM, van der Heijden, Geert J M G (2014) No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using fever and facial/dental pain: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150(1):28–33
250. Gwaltney JM, JR, Wiesinger BA, Patrie JT (2004) Acute community-acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis* 38(2):227–233
251. van den Broek, Medard F M, Gudden C, Kluijfhout WP, Stam-Slob MC, Aarts MCJ, Kaper NM, van der Heijden, Geert J M G (2014) No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150(4):533–537
252. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang DY, Wormald PJ (2012) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* (23):1–298
253. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, Orlandi RR, Palmer JN, Patel ZM, Peters A, Walsh SA, Corrigan MD (2015) Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152(2 Suppl):S1-S39
254. Rudmik L, Smith TL (2011) Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 11(3):247–252
255. Alt JA, Smith TL (2013) Chronic rhinosinusitis and sleep: a contemporary review. *Int Forum Allergy Rhinol* 3(11):941–949
256. Tan BK, Kern RC, Schleimer RP, Schwartz BS (2013) Chronic rhinosinusitis: the unrecognized epidemic. *Am J Respir Crit Care Med* 188(11):1275–1277

257. Rudmik L, Soler ZM (2015) Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA* 314(9):926–939
258. Halawi AM, Smith SS, Chandra RK (2013) Chronic rhinosinusitis: epidemiology and cost. *Allergy Asthma Proc* 34(4):328–334
259. Macdonald KI, McNally JD, Massoud E (2009) The health and resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 119(1):184–189
260. Friedman RA, Harris JP (1991) Sinusitis. *Annu Rev Med* 42:471–489
261. Bucher HC, Tschudi P, Young J, Periat P, Welge-Luussen A, Züst H, Schindler C (2003) Effect of amoxicillin-clavulanate in clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial in general practice. *Arch Intern Med* 163(15):1793–1798
262. Bock GH de (1993). *Huisarts en Wetenschap* (36):255
263. Gliklich RE, Metson R (1995) The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113(1):104–109
264. Kuehnemund M, Ismail C, Brieger J, Schaefer D, Mann WJ (2004) Untreated chronic rhinosinusitis: a comparison of symptoms and mediator profiles. *Laryngoscope* 114(3):561–565

---

**Rosenfeld RM et al., 2015 [13].**

*American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation*

Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis

Siehe auch: Rosenfeld RM et al., 2015 [14]

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This update of a 2007 guideline from the American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation provides evidence-based recommendations to manage adult rhinosinusitis, defined as symptomatic inflammation of the paranasal sinuses and nasal cavity. The purpose of this multidisciplinary guideline is to identify quality improvement opportunities in managing adult rhinosinusitis and to create explicit and actionable recommendations to implement these opportunities in clinical practice.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- original MEDLINE search was updated from December 2006 to March 2014

## LoE

Grade	Treatment	Diagnosis	Prognosis
A	Systematic review <sup>b</sup> of randomized trials	Systematic review <sup>b</sup> of cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Systematic review <sup>b</sup> of inception cohort studies <sup>c</sup>
B	Randomized trials or observational studies with dramatic effects or highly consistent evidence	Cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Inception cohort studies <sup>c</sup>
C	Nonrandomized or historically controlled studies, including case-control and observational studies	Nonconsecutive studies, case-control studies, or studies with poor, nonindependent, or inconsistently applied reference standards	Cohort study, control arm of a randomized trial, case series, or case-control studies; poor quality prognostic cohort study
D	Case reports, mechanism-based reasoning, or reasoning from first principles		
X	Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit over harm		

<sup>a</sup>American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation guideline development manual.<sup>22</sup>  
<sup>b</sup>A systematic review may be downgraded to level B because of study limitations, heterogeneity, or imprecision.  
<sup>c</sup>A group of individuals identified for subsequent study at an early, uniform point in the course of the specified health condition or before the condition develops.

## GoR

**Table 1.** Strength of Action Terms in Guideline Statements and Implied Levels of Obligation.

Strength	Definition	Implied Obligation
Strong Recommendation	A strong recommendation means the benefits of the recommended approach clearly exceed the harms (or, in the case of a strong negative recommendation, that the harms clearly exceed the benefits) and that the quality of the supporting evidence is high (Grade A or B). <sup>a</sup> In some clearly identified circumstances, strong recommendations may be made based on lesser evidence when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits strongly outweigh the harms.	Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.
Recommendation	A recommendation means the benefits exceed the harms (or, in the case of a negative recommendation, that the harms exceed the benefits), but the quality of evidence is not as high (Grade B or C). <sup>a</sup> In some clearly identified circumstances, recommendations may be made based on lesser evidence when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits outweigh the harms.	Clinicians should also generally follow a recommendation but should remain alert to new information and sensitive to patient preferences.
Option	An option means that either the quality of evidence is suspect (Grade D) <sup>a</sup> or that well-done studies (Grade A, B, or C) <sup>a</sup> show little clear advantage to one approach vs another.	Clinicians should be flexible in their decision making regarding appropriate practice, although they may set bounds on alternatives; patient preference should have a substantial influencing role.

## Empfehlungen 1

Statement	Action	Strength
1A. Differential diagnosis	Clinicians should distinguish presumed ABRS from ARS caused by viral upper respiratory infections and noninfectious conditions. A clinician should diagnose ABRS when (a) symptoms or signs of ARS (purulent nasal drainage accompanied by nasal obstruction, facial pain-pressure-fullness, or both) <i>persist without evidence of improvement for at least 10 days</i> beyond the onset of upper respiratory symptoms, or (b) symptoms or signs of ARS worsen within 10 days after an initial improvement (double worsening).	Strong recommendation
1B. Radiographic imaging and ARS	Clinicians should not obtain radiographic imaging for patients who meet diagnostic criteria for ARS, unless a complication or alternative diagnosis is suspected.	Recommendation (against imaging)
2. Symptomatic relief of VRS	Clinicians may recommend analgesics, topical intranasal steroids, and/or nasal saline irrigation for symptomatic relief of VRS.	Option
3. Symptomatic relief of ABRS	Clinicians may recommend analgesics, topical intranasal steroids, and/or nasal saline irrigation for symptomatic relief of ABRS.	Option
4. Initial management of ABRS	Clinicians should either offer watchful waiting (without antibiotics) or prescribe initial antibiotic therapy for adults with uncomplicated ABRS. Watchful waiting should be offered only when there is assurance of follow-up, such that antibiotic therapy is started if the patient's condition fails to improve by 7 days after ABRS diagnosis or if it worsens at any time.	Recommendation
5. Choice of antibiotic for ABRS	If a decision is made to treat ABRS with an antibiotic agent, the clinician should prescribe amoxicillin with or without clavulanate as first-line therapy for 5 to 10 days for most adults.	Recommendation
6. Treatment failure for ABRS	If the patient worsens or fails to improve with the initial management option by 7 days after diagnosis or worsens during the initial management, the clinician should reassess the patient to confirm ABRS, exclude other causes of illness, and detect complications. If ABRS is confirmed in the patient initially managed with observation, the clinician should begin antibiotic therapy. If the patient was initially managed with an antibiotic, the clinician should change the antibiotic.	Recommendation
7A. Diagnosis of CRS or recurrent ARS	Clinicians should distinguish CRS and recurrent ARS from isolated episodes of ABRS and other causes of sinonasal symptoms.	Recommendation
7B. Objective confirmation of a diagnosis of CRS	The clinician should confirm a clinical diagnosis of CRS with objective documentation of sinonasal inflammation, which may be accomplished using anterior rhinoscopy, nasal endoscopy, or computed tomography.	Strong recommendation
8. Modifying factors	Clinicians should assess the patient with CRS or recurrent ARS for multiple chronic conditions that would modify management, such as asthma, cystic fibrosis, immunocompromised state, and ciliary dyskinesia.	Recommendation
9. Testing for allergy and immune function	The clinician may obtain testing for allergy and immune function in evaluating a patient with CRS or recurrent ARS.	Option
10. CRS with polyps	The clinician should confirm the presence or absence of nasal polyps in a patient with CRS.	Recommendation
11. Topical intranasal therapy for CRS	Clinicians should recommend saline nasal irrigation, topical intranasal corticosteroids, or both for symptom relief of CRS.	Recommendation
12. Antifungal therapy for CRS	Clinicians should not prescribe topical or systemic antifungal therapy for patients with CRS.	Recommendation (against therapy)

Abbreviations: ABRS, acute bacterial rhinosinusitis; ARS, acute rhinosinusitis; CRS, chronic rhinosinusitis; VRS, viral rhinosinusitis.

**STATEMENT 2. SYMPTOMATIC RELIEF OF VIRAL RHINOSINUSITIS (VRS):** Clinicians may recommend analgesics, topical intranasal steroids, and/or nasal saline irrigation for symptomatic relief of VRS. *Option based on randomized controlled trials with limitations and cohort studies with an unclear balance of benefit and harm that varies by patient.*

### Action Statement Profile

- Quality improvement opportunity: To encourage consideration of supportive therapies that may improve quality of life for individuals with VRS and furthermore support the avoidance of unnecessary antibiotics in viral disease
- Aggregate evidence quality: Grade B and C, randomized controlled trials with limitations and cohort studies

- Level of confidence in evidence: Medium
- Benefit: Reduction of symptoms; avoidance of unnecessary antibiotics
- Risks, harms, costs: Adverse effects of decongestants, antihistamines, topical steroid sprays; cost of medications
- Benefits-harm assessment: Balance of benefit and harm
- Value judgments: A desire to call attention to VRS as a subset of the “common cold,” yet distinct from ABRS, that may benefit from explicit diagnosis and discussion of management options for symptomatic relief
- Intentional vagueness: The specific “symptomatic relief” is at the discretion of the clinician and patient but should not include antibiotics
- Role of patient preferences: Large role in selection and use of therapies for symptomatic relief based on shared decision making
- Exceptions: None
- Policy level: Option
- Differences of opinion: Minor regarding the need to explicitly discuss VRS in a distinct key action statement

#### Supporting Text

The purpose of this statement is to encourage consideration of supportive therapies that may improve quality of life for individuals with viral rhinosinusitis (VRS) and to avoid unnecessary prescribing of antibiotics for viral disease. VRS is a self-limited disease characterized by cough, sneezing, rhinorrhea, sore throat, and nasal congestion.<sup>67</sup> The incidence of acute VRS is high, estimated to occur from 2 to 5 times per year in the average adult. In contrast, secondary bacterial infection is believed to complicate only 0.5% to 2.0% of these events.<sup>19</sup> While the presentation of viral vs bacterial infection can be very similar, clinical emphasis on duration, illness pattern, and severity of symptoms can help to differentiate between viral vs bacterial infection. Symptoms in acute VRS typically peak within 3 days then gradually decline and resolve within 10 to 14 days. Nasal purulence alone does not indicate a bacterial infection; discolored nasal discharge is a sign of inflammation and is not specific for infection. Coloration of nasal discharge is related to the presence of neutrophils not bacteria.<sup>49,81-83</sup> Normal transport of mucus requires robust ciliary action. VRS promotes a vigorous inflammatory response, causing epithelial disruption, edema, and excessive mucus production, which further impairs normal ciliary function.<sup>84</sup> Management of VRS is primarily directed toward relief of symptoms. Antibiotics are not recommended for treating VRS since antibiotics are ineffective for viral illness and do not provide direct symptom relief.<sup>85</sup> Therefore, palliative medications—such as analgesics, anti-inflammatory agents, nasal saline, decongestants, antihistamines, mucolytics, cough suppressants, and topical or oral corticosteroids—may be used alone or in varying combinations for symptom relief.<sup>16</sup> Analgesics or antipyretic drugs (acetaminophen, ibuprofen, or other nonsteroidal anti-inflammatory agents) may be given for pain or fever. Nasal saline may be palliative and cleansing with low risk of adverse reactions.<sup>15</sup> A Cochrane review<sup>86</sup> reported minor improvements in nasal symptom scores with the use of nasal saline in both physiologic and hypertonic concentrations.

Oral decongestants may provide symptomatic relief and should be considered barring any medical contraindications, such as hypertension or anxiety. The use of topical decongestant is likely to be palliative, but continuous duration of use should not exceed 3 to 5 days, as recommended by the manufacturers, to avoid rebound congestion and rhinitis medicamentosa.<sup>87</sup> Clinical experience suggests oral antihistamines may provide symptomatic relief of excessive secretions and sneezing, although there are no clinical studies supporting the use of antihistamines in acute VRS. Guaifenesin (an expectorant) and dextromethorphan (a cough suppressant) are often used for symptomatic relief of VRS symptoms, but evidence of clinical efficacy is lacking and decisions regarding their use are largely related to patient and provider preference.

Topical intranasal steroids may have a role in managing VRS, even though they do not have a Food and Drug Administration (FDA) indication for this purpose. A systematic review<sup>88</sup> found that topical nasal steroids relieved facial pain and nasal congestion in patients with rhinitis and acute sinusitis, even though many patients likely had viral illness. The magnitude of effect, however, was small: 66% of patients improved with placebo at 14 to 21 days, rising to 73% with steroid therapy. Adverse events, however, were rare, so the choice of whether or not the modest clinical benefit of therapy justifies the cost is a decision that should be based largely on patient preference.

**STATEMENT 3. SYMPTOMATIC RELIEF OF ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS (ABRS):** Clinicians may recommend analgesics, topical intranasal steroids, and/or nasal saline irrigation for symptomatic relief of ABRS. Option based on randomized controlled trials with heterogeneous populations, diagnostic criteria, and outcome measures with a balance of benefit and harm.

#### Action Statement Profile

- Quality improvement opportunity: Promote interventions that may relieve ABRS symptoms (analgesics, saline irrigation, topical intranasal steroids) and discourage interventions with questionable or unproven efficacy (antihistamines, systemic steroids, guaifenesin)
- Aggregate evidence quality: Grade A, systematic review of RCTs for topical nasal steroids; Grade B, randomized controlled trials with heterogeneous populations, diagnostic criteria, and outcomes measures for saline irrigation and systemic steroids; grade D, first principles, for analgesics, decongestants, antihistamines (in non-atopic patients) and guaifenesin.
- Level of confidence in evidence: Medium
- Benefit: Relief of facial pain with analgesics, modest increase in symptom relief from topical nasal steroids (number needed to treat 14), and possible symptom relief from saline irrigations; avoidance of adverse events from ineffective therapies
- Risks, harms, costs: Side effects of medications, which include local and systemic adverse reactions; cost of medications
- Benefits-harm assessment: Balance of benefit and harm
- Value judgments: Provide symptomatic relief while minimizing adverse events and costs
- Intentional vagueness: We use the broad term symptomatic relief to acknowledge there are several interventions available for this purpose and to encourage a conversation between clinicians and patients about which specific intervention(s) may be best for their specific ABRS symptoms
- Role of patient preferences: Large role for shared decision making regarding use of analgesics, topical nasal steroids, and saline irrigation
- Exceptions: None
- Policy level: Option
- Differences of opinion: None

#### Supporting Text

The purpose of this statement is to raise awareness of interventions that may be used to provide symptomatic relief of ABRS (analgesics, saline irrigation, topical nasal steroids), to discourage use of interventions with questionable or unproven efficacy (antihistamines, systemic steroids), and to provide information on commonly used interventions (decongestants, guaifenesin) with unknown effects on ABRS symptoms. Adjunctive treatments for rhinosinusitis that may aid in symptomatic relief include analgesics, decongestants ( $\alpha$ -adrenergic), corticosteroids, saline irrigation, and mucolytics. None of these products has been specifically approved by the FDA for use in acute rhinosinusitis (as of March 2014), and only some have data from controlled clinical studies supporting this use. Moreover, existing trials often include cointerventions and a heterogeneous population of patients with viral, recurrent bacterial, chronic, and allergic rhinosinusitis. Nonetheless, clinicians may wish to consider adjuvant therapy for ABRS on an individualized basis, and we therefore provide a brief overview of evidence in the remainder of this section.

#### Analgesic Therapy

Pain relief is a major goal in managing ABRS and often a reason that patients with this condition seek health care.<sup>52,53</sup> Facial pain is a cardinal symptom for diagnosing ABRS (**Table 4**) and may involve the anterior face, periorbital region, or manifest with diffuse or localized headache. Over-the-counter analgesics, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs or acetaminophen, are usually sufficient to relieve facial pain associated with ABRS. Narcotics are rarely necessary and should be discouraged because of potential adverse events.

#### Topical and Oral Steroids

Topical nasal steroids have been used alone or in combination with oral antibiotics for symptomatic relief of ABRS. Prescription drugs studied in these trials include mometasone,<sup>89-91</sup> fluticasone,<sup>92</sup> flunisolide,<sup>93</sup> and budesonide.<sup>94</sup> An over-the-counter intranasal steroid, triamcinolone acetate, is also available but has not been studied explicitly for ABRS. A Cochrane review,<sup>95</sup> which included 4 RCTs of topical intranasal steroid vs placebo or no intervention as monotherapy for ABRS, found that steroids increased the rate of symptom improvement from 66% to 73% after 15 to 21 days (risk ratio, 1.10; 95% CI, 1.02-1.18). The studies had low risk of bias, and only minor adverse events were reported, which included epistaxis, headache, and nasal itching. The authors concluded that clinicians should weigh the modest (number needed to treat of 14) but clinically important benefits of intranasal steroid therapy against the associated cost and minor adverse events. Although intranasal steroid therapy has been used as an adjunct to oral antibiotic therapy for managing ABRS, the results may not



apply to patients with sporadic ABRS as defined in this guideline. Dolor and colleagues<sup>92</sup> increased the rate of treatment success for ABRS at 3 weeks from 74% to 93% when adding fluticasone nasal spray to oral cefuroxime, but all the patients studied had a history of CRS or recurrent ARS. Conversely, Williamson and colleagues<sup>94</sup> studied patients with nonrecurrent ARS and found no benefits for amoxicillin alone, or with topical budesonide, over placebo. This study, however, may have included many patients with VRS, because most patients had symptoms for less than 10 days (median of 7 days) and would not meet our diagnostic criteria for ABRS (**Table 4**).

A Cochrane review<sup>96</sup> of systemic steroids for ABRS found no benefit over placebo when oral steroids were used as monotherapy. Limited data from 5 trials were found to suggest that oral steroids used in combination with antibiotics may have a modest short-term beneficial effect for symptom relief (number needed to treat of 7), but confidence in results was limited by a significant risk of attrition bias caused by missing outcomes. Adverse events were mild (nausea, vomiting, gastric complaints), but the authors conclude that additional research is needed for adequate confidence in the true effect of systemic steroids.

#### Saline Irrigation, Decongestants, Antihistamines, and Guaifenesin

Nasal saline irrigation, alone or in conjunction with other adjunctive measures, may improve quality of life, decrease symptoms, and decrease medication use for ABRS, particularly in patients with frequent sinusitis. Buffered hypertonic (3%-5%) saline irrigation showed a modest benefit for ARS in 2 clinical trials.<sup>97,98</sup> Compared with isotonic saline, hypertonic saline may have a superior anti-inflammatory effect and better ability to thin mucous and transiently improve mucociliary clearance.<sup>99-101</sup> One randomized controlled trial of patients with the common cold and ARS, however, found no difference in outcomes for hypertonic saline, normal saline, or observation.<sup>102</sup> There are no systematic reviews assessing the use of nasal saline irrigation in ABRS in adults.

#### Topical and systemic decongestants (sympathomimetics)

have been used to treat nasal congestion associated with the common cold for many years.<sup>103-107</sup> There are no RCTs that specifically study the efficacy of decongestants for ABRS, but 2 small studies have shown that xylometazoline nasal spray reduces congestion of sinus and nasal mucosa on imaging studies<sup>65,108</sup> and is superior to a single orally administered dose of pseudoephedrine.<sup>108</sup> Another small, nonrandomized study showed improved outcomes when xylometazoline spray was added to antibiotics for ABRS.<sup>97</sup> Topical decongestants should not be used more than 3 to 5 consecutive days without a prolonged intervening drug-free period due to their propensity to cause rebound congestion and rhinitis medicamentosa.<sup>87</sup> Antihistamines have no role in the symptomatic relief of ABRS in nonatopic patients.<sup>47,59,109</sup> No studies support their use in an infectious setting, and antihistamines may worsen congestion by drying the nasal mucosa. Conversely, 1 randomized controlled trial in allergic patients with ABRS showed reduced sneezing and nasal congestion for loratadine vs placebo when used as an adjunct to antibiotics and oral corticosteroids.<sup>110</sup> Antihistamine therapy, therefore, can be considered for patients with ABRS whose symptoms support a significant allergic component. In this regard, second-generation H1-antagonists cause less sedation and anticholinergic side effects than do older first-generation H1-antagonists.<sup>111</sup> Guaifenesin is a water- and alcohol-soluble agent that is used as an expectorant to loosen phlegm and bronchial secretions. The product is available over the counter and is sometimes recommended to "loosen" nasal discharge, but there is no evidence regarding the effect, if any, on symptomatic relief of ABRS.

### **STATEMENT 4. INITIAL MANAGEMENT OF ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS**

**(ABRS):** Clinicians should either offer watchful waiting (without antibiotics) or prescribe initial antibiotic therapy for adults with uncomplicated ABRS. Watchful waiting should be offered only when there is assurance of follow-up, such that antibiotic therapy is started if the patient's condition fails to improve by 7 days after ABRS diagnosis or if it worsens at any time. *Recommendation based on systematic reviews of double-blind randomized controlled trials with some heterogeneity in diagnostic criteria and illness severity and a relative balance of benefit and risk.*

#### **Action Statement Profile**

- Quality improvement opportunity: Make explicit to clinicians and patients that not prescribing antibiotics for clinically diagnosed ABRS is an appropriate initial management strategy, because many patients will improve spontaneously and antibiotics could be started later if follow-up was assured.
- Level of confidence in evidence: Medium
- Aggregate evidence quality: Grade A, multiple systematic reviews of randomized controlled trials with some heterogeneity in diagnostic criteria and illness severity
- Benefit: Promote more informed, shared decision making regarding whether or not to prescribe initial antibiotics for ABRS given the favorable natural history in placebo groups, the small to modest benefits of antibiotic therapy, and the higher rates of adverse events when antibiotics are prescribed; more selective initial use of antibiotics will reduce adverse events and the risk of bacterial resistance

- Risks, harms, costs: Antibiotics could be withheld from patients who would have derived benefit from their use; antibiotics could be prescribed to patients who would have improved equally on their own.
- Benefits-harm assessment: Preponderance of benefit over harm (regarding the decision for initial management)
- Value judgments: Perception by the GUG that watchful waiting, without antibiotics, is an underused strategy for initial management of uncomplicated ABRS, despite existing guidelines and systematic reviews that support this approach.
- Intentional vagueness: No restrictions have been stated for illness severity (eg, mild, moderate, or severe), which was done in the prior guideline, because insufficient evidence to determine that severity would affect outcomes of antibiotic therapy, including the potential for complications.
- Role of patient preferences: Large role for shared decision making
- Exceptions: Complicated sinusitis, immune deficiency, or coexisting bacterial illness; the clinician should also consider the patient's age, general health, cardiopulmonary status, and comorbid conditions when assessing suitability for watchful waiting.
- Policy level: Recommendation
- Differences of opinion: No difference of opinion regarding the choice to initially observe or prescribe antibiotics (one abstention); minor difference of opinion (1 against, 9 in favor) regarding the decision to remove severity (eg, mild illness) as a criterion for watchful waiting

#### Supporting Text

The purpose of this statement is to emphasize that both watchful waiting and antibiotic therapy are appropriate, evidencebased strategies for the initial management of uncomplicated ABRS. The precursor to this guideline<sup>1</sup> endorsed watchful waiting without an antibiotic as an option for initial management, even when ABRS signs and symptoms had persisted for 10 days or longer. More recent evidence, however, allows elevating watchful waiting to the status of a recommendation (not just an option). Moreover, whereas the prior guideline restricted watchful waiting to patients with only "mild" ABRS, current evidence supports offering this to patients regardless of illness severity. Watchful waiting for ABRS refers to deferring antibiotic treatment of selected patients for up to 7 days after diagnosis of ABRS and limiting management to symptomatic relief. Patients are candidates for watchful waiting when follow-up is ensured and a system is in place that permits reevaluation if the illness persists or worsens. Antibiotics are started if the patient's condition fails to improve by 7 days following ABRS diagnosis or worsens at any time.

#### Outcomes of Placebo vs Antibiotic Therapy

Four systematic reviews of RCTs, all published since the prior version of this guideline,<sup>1</sup> have addressed the performance of antibiotics compared with placebo for the management of ABRS.<sup>112-115</sup> All of the analyses included RCTs that diagnosed patients on clinical signs and symptoms only. Some of the included RCTs also used radiology, serology, or microbiology studies to confirm the diagnosis. Collectively, the systematic review findings can be summarized as follows:

- Cure or improvement rates at 7 to 15 days favoured antibiotics but the clinical benefit was small: 91% for antibiotic therapy vs 86% for patients who received placebo. The number needed to treat for benefit ranged from 11 to 15 patients and odds ratios for overall treatment effect ranged from 1.25 to 1.87.
- Duration of pain or illness associated with ABRS did not show any consistent relationship to initial management.<sup>113</sup>
- Adverse events were more common in the antibiotic-treated patients (odds ratio, 1.87 to 2.10; number needed to harm, 8.1), but the rate of dropout due to adverse events was small (1%-1.5%) and similar between both groups.
- Complications were similar regardless of initial management.

While the RCTs that comprised these meta-analyses typically excluded from randomization patients with "severe" disease, they did not specifically or consistently define what was meant by this term. As a result, there is no evidence supporting or refuting the stance that patients with more severe ABRS should always be treated with initial antibiotics. One study found ARS patients with pharyngeal purulence to be more likely to benefit from antibiotics.<sup>114</sup> Unfortunately, the literature is otherwise lacking on which patients may benefit more or less from antibiotic therapy. Further, there is no conclusive evidence that increased age or allergic rhinitis predicts a prolonged or chronic course of ABRS<sup>116,117</sup> or any evidence that older patients benefit more from antibiotic therapy.<sup>114</sup> This guideline differs from its previous version<sup>1</sup> in no longer restricting watchful waiting to patients with mild to moderate ABRS because evidence is lacking to support additional benefits of antibiotic therapy for more severe presentations. This approach also differs from other guidelines and consensus statements that recommend antibiotics for patients with severe ABRS, manifesting as high fever and severe or worsening facial pain.<sup>15,19,69</sup> Shared Decision Making with Patients Clinicians deciding whether or not to treat ABRS with antibiotics

should also solicit and consider patient preference and determine the relevance of existing evidence to their specific practice setting and patient population. Some patients may place great value on avoiding antibiotic therapy, whenever possible, but others may request initial antibiotics because they value the small but significant increase in clinical improvement they provide. Regardless of which initial strategy is used, clinicians should provide patients with clear information on management options, including symptomatic relief (Table 6). Clinicians may also find it helpful to evaluate the patient's preexisting knowledge and attitudes about antibiotic therapy and ABRS, because they could affect treatment preference.

Some patients will fail a period of watchful waiting and will benefit from antibiotics. To avoid the expense and inconvenience of another office visit in these patients, the clinician may wish to use a WASP (wait-and-see antibiotic prescription) or a SNAP (safety net antibiotic prescription). Such a prescription, with instructions on when to fill, can provide a sense of security for the patient who agrees to initial watchful waiting and is concerned about accessing the clinician to obtain an antibiotic prescription, if necessary. Patients are informed that they should fill the prescription and begin antibiotic therapy if they fail to improve within 7 days or if they worsen at any time. They should also call the physician's office and let them know they have begun antibiotic therapy.

**STATEMENT 5. CHOICE OF ANTIBIOTIC FOR ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS (ABRS):** If a decision is made to treat ABRS with an antibiotic agent, the clinician should prescribe amoxicillin with or without clavulanate as first-line therapy for 5 to 10 days for most adults. *Recommendation based on randomized controlled trials with heterogeneity and noninferiority design with a preponderance of benefit over harm.*

#### **Action Statement Profile**

- Quality improvement opportunity: Discourage initial prescribing of antibiotics other than amoxicillin, with or without clavulanate, that may have lower efficacy or have comparable efficacy but more adverse events.
- Aggregate evidence quality: Grade A, systematic reviews of randomized controlled trials with heterogeneity and noninferiority design
- Level of confidence in evidence: Moderate regarding choice of antibiotic but lower regarding the optimal duration of antibiotic therapy because of limited supporting evidence and statistical power
- Benefit: Clinical outcomes that are comparable to broader spectrum antibiotics for initial therapy; potential reduced bacterial resistance by using a narrow-spectrum antibiotic as first-line therapy; cost-effectiveness of amoxicillin vs other antibiotic choices
- Risks, harms, costs: Potential increased gastrointestinal adverse effects with amoxicillin-clavulanate compared with other antibiotics; adverse effects from penicillin allergy Benefits-harm assessment: Preponderance of benefit over harm
- Value judgments: Promote safe and cost-effective initial therapy
- Intentional vagueness: Whether to prescribe amoxicillin or amoxicillin-clavulanate is at the discretion of the clinician, as is the duration of therapy because systematic review has not shown consistent benefits for 10 days of therapy compared with shorter courses. A longer course of therapy may be appropriate for more severe illness or when symptoms persist despite a shorter course.
- Role of patient preferences: Moderate role for shared decision making; large role in determining duration of antibiotic therapy since adverse events are reduced with shorter duration of therapy.
- Exceptions: Patients with penicillin allergy for whom amoxicillin is contraindicated
- Policy level: Recommendation
- Differences of opinion: None

#### *Supporting Text*

The purpose of this statement is to promote prescribing of antibiotics with known efficacy and safety for ABRS and to reduce prescribing of antibiotics with potentially inferior efficacy because of more limited coverage of the usual pathogens that cause ABRS in adults. A secondary goal is to promote cost-effective antibiotic therapy of ABRS. The rationale for antibiotic therapy of

ABRS is to eradicate bacterial infection from the sinuses, hasten resolution of symptoms, and enhance disease-specific quality of life. Antibiotic therapy should be efficacious, cost-effective, and result in minimal side effects. Dozens of RCTs have assessed the comparative clinical efficacy of antibiotics for ABRS in adults,<sup>112</sup> with many trials either funded by pharmaceutical companies or conducted by authors associated with the pharmaceutical industry.<sup>48</sup>

#### Choice of Initial Antibiotic for ABRS

No significant differences have been found in clinical outcomes for ABRS among different antibiotic agents. A systematic review<sup>112</sup> and 2 RCTs<sup>118,119</sup> of sinusitis patients with radiologic or bacteriologic confirmation found no significant difference in rates of clinical resolution for patients treated with amoxicillin or amoxicillin-clavulanate compared with cephalosporins or macrolides. Another review<sup>48</sup> found no differences in 11 comparative meta-analyses but did find a small decrease in failure rates for amoxicillin-clavulanate vs cephalosporins (number needed to treat of 30). The justification for amoxicillin as first-line therapy for most patients with ABRS relates to its safety, efficacy, low cost, and narrow microbiologic spectrum.<sup>5,11,112,120-122</sup> Consideration to prescribing amoxicillin-clavulanate for adults with ABRS is given to those at a high risk of being infected by an organism resistant to amoxicillin. Factors that would prompt clinicians to consider prescribing amoxicillin-clavulanate instead of amoxicillin are listed in Table 7.<sup>123,124</sup>

The use of high-dose amoxicillin with clavulanate (2 g orally twice daily or 90 mg/kg/d orally twice daily) is recommended<sup>15</sup> for adults with ABRS who are at a high risk of being infected with an amoxicillin-resistant organism. High-dose amoxicillin is preferred over standard-dose amoxicillin primarily to cover penicillin nonsusceptible (PNS) *Streptococcus pneumoniae*. This risk exists in those from geographic regions with high endemic rates (>10%) of invasive PNS *S pneumoniae*, those with severe infection (eg, evidence of systemic toxicity with temperature of 39°C [102°F] or higher, and threat of suppurative complications), age >65 years, recent hospitalization, antibiotic use within the past month, or those who are immunocompromised.<sup>125</sup>

#### Penicillin-Allergic Patients

For penicillin-allergic patients, either doxycycline or a respiratory fluoroquinolone (levofloxacin or moxifloxacin) is recommended as an alternative agent for empiric antimicrobial therapy. Fluoroquinolones, however, are not recommended for first-line therapy of ABRS in patients without penicillin allergy because outcomes are comparable to amoxicillin-clavulanate, and adverse events are higher in some trials.<sup>126</sup> Combination therapy with clindamycin plus a third-generation oral cephalosporin (cefixime or cefpodoxime) is recommended in adults with a history of non-type I hypersensitivity to penicillin. Macrolide antibiotics and trimethoprim-sulfamethoxazole are not recommended for initial therapy of ABRS. The high prevalence of macrolide-resistant *S pneumoniae* in the United States (>40%)<sup>124</sup> and the high rates of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole among both *S pneumoniae* (50%) and *Haemophilus influenzae* (27%) may result in treatment failures,<sup>127</sup> but this concern has not been substantiated by comparisons in RCTs.

#### Duration of Therapy and Adverse Events

Most trials of ABRS administer antibiotic for 10 days. A systematic review of 12 randomized controlled trials with radiologically confirmed ABRS found no difference in clinical success for antibiotics given for 3 to 7 days vs a 6- to 10-day course of therapy.<sup>128</sup> Similar findings have been noted in other trials, with similar resolution rates up to 3 weeks after treatment regardless of therapy duration.<sup>48,129-131</sup> When 5 days of antibiotic therapy is compared with 10 days, similar success rates are again observed.<sup>128</sup> Adverse events are common with antibiotic therapy, but the diverse reporting among studies precludes meaningful comparisons of rates across different antibiotic classes.<sup>48</sup> An average event rate of 15% to 40% is observed, with the most frequent complaints being nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, skin rash, photosensitivity, and vaginal moniliasis. Adverse events rarely are of sufficient severity to cause a change in therapy, but the impact of antibiotics on bacterial resistance must also be considered. Adverse events are more common with antibiotic therapy compared with watchful waiting and are more common with 10 days of therapy compared to shorter courses. Antibiotic therapy increases adverse event rate by, on average, 10% to 12% over placebo,<sup>112,113</sup> with an odds ratio of 1.8 to 2.1.<sup>113,115</sup> Conversely, the incidence of adverse events is lower when antibiotics are given for 5 days instead of 10 days (odds ratio, 0.79),<sup>128</sup> so short courses should be considered for patients with less severe illness.

#### Bacteriology of ABRS

The most common bacterial species isolated from the maxillary sinuses of patients with initial episodes of ABRS are *S pneumoniae*, *H influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*,<sup>5,132</sup> the latter being more common in children. A review of sinus aspiration studies performed in adults with ABRS suggests that *S pneumoniae* is isolated in approximately 20% to 43% of aspirates, *H influenzae* in 22% to 35%, *M catarrhalis* in 2% to 10%, and *Staphylococcus aureus* in 10%.<sup>66,133-136</sup> Resistance patterns must be considered when prescribing antibiotics for ABRS to avoid using an antibiotic that may be rendered ineffective by bacterial resistance. For example,  $\beta$ -lactamase producing *H influenzae* has a prevalence of 27% to 43% in the United States<sup>137</sup> and would not be expected to respond to amoxicillin unless clavulanate was added. Similarly, the prevalence of penicillin-resistant *S pneumoniae* varies geographically, being highest in the Southeast (about 25%) and lowest in the Northwest (about 9%). Last, *S aureus*, which is found in up to 10% of cases of ABRS, nearly always produces  $\beta$ -lactamase,<sup>136,138</sup> making it resistant to amoxicillin but not amoxicillin-clavulanate.

The bacteriology of ABRS has changed since immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine (PCV) was introduced in 2000. When patients with ABRS underwent middle meatal culture, the recovery of *S pneumoniae* decreased (35% postvaccination vs 46% prevaccination), but recovery of *H influenzae* increased (36% prevaccination vs 43% postvaccination).<sup>123</sup> In addition to a shift in organism prevalence, PCV has decreased the prevalence of invasive pneumococcal isolates that are penicillin resistant to about 8% to 11%.<sup>127,138,139</sup> The introduction of the 13-valent PCV in 2010 may further decrease the prevalence of invasive pneumococcal infections,<sup>140</sup> making it easier to manage pneumococcus as an ABRS pathogen.

**STATEMENT 11. TOPICAL INTRANASAL THERAPY FOR CHRONIC RHINOSINUSITIS (CRS):** Clinicians should recommend saline nasal irrigation, topical intranasal corticosteroids, or both for symptom relief of CRS. *Recommendation based on a preponderance of benefit over harm.*

#### **Action Statement Profile**

- Quality improvement opportunity: Address underutilization; promote awareness of efficacy; reduce confusion over delivery method, frequency, and duration; educate patients on optimal administration
- Aggregate evidence quality: Grade A, systematic reviews of RCTs
- Level of confidence in evidence: High
- Benefit: Symptomatic relief, promoting awareness of effective over-the-counter interventions, discouraging improper and ineffective usage, and avoiding adverse events from systemic therapies
- Risks, harms, costs: Intranasal discomfort, burning, stinging; epistaxis; direct costs of saline or steroid
- Benefits-harm assessment: Preponderance of benefit over harm
- Value judgments: None
- Intentional vagueness: The choice of saline, steroid, or both is a shared decision; it is not clear how long the treatment should last as the natural history is unknown
- Role of patient preferences: Large role for deciding which products to use and their duration
- Exceptions: None
- Policy level: Recommendation
- Differences of opinion: None

#### Supporting Text

The purpose of this statement is to highlight the importance of intranasal saline and intranasal corticosteroid therapy in providing symptomatic relief and improved quality of life for patients with CRS. Despite the benefits of these interventions seen in RCTs and systematic reviews, the GUG felt they were underused by clinicians managing patients with CRS.

#### Saline Irrigation for CRS

The beneficial effects of saline in improving symptoms and quality of life include improvement in mucous clearance, enhanced ciliary activity, disruption and removal of antigens, biofilms and inflammatory mediators, and direct protection of the sinonasal mucosa. Nasal saline irrigation has been recommended by clinicians both as adjunctive therapy for chronic sinonasal symptoms and in the postoperative period to moisten and cleanse sinonasal clots and crust, as well as to promote mucosal healing. A beneficial effect of nasal irrigation for symptomatic relief of CRS has been shown in a Cochrane review<sup>264</sup> and in other systematic reviews.<sup>258,265</sup> Nasal saline irrigation is effective as sole treatment for CRS or as an adjunct to topical nasal steroids, but compared directly with topical nasal steroids, the benefits of saline irrigation are less pronounced.<sup>264</sup> The safety and minimal side effects of saline irrigation, however, make it an attractive sole therapy for CRS. Common side effects of nasal irrigation include fluid dripping from the nose. Clinicians should not confuse saline spray with saline irrigation, because irrigation is more effective in expelling secretions and improving quality of life.<sup>265,266</sup> Irrigation can be performed with isotonic or hypertonic nasal solution, but evidence is insufficient to support superiority of either approach.<sup>265</sup> In addition, the optimal frequency or method of irrigation is uncertain.<sup>264</sup> This uncertainty, combined with the time commitment required for regular saline irrigation, may explain underuse despite well-established efficacy in relieving CRS symptoms.

Availability of delivery devices and ready-made saline solutions over the counter may make it easier for the patients to perform nasal irrigation. Commercially available preparations, however, are expensive compared with homemade solutions. Costs of nasal irrigation vary but are generally low, especially when patients are instructed to make their own solution.<sup>267</sup> Recipes for preparation of homemade solutions and delivery methods vary widely (pot, pulsatile irrigation, atomizer, bulb/syringe, squeeze bottle, and low-pressure irrigation [Neti pot]).

#### Topical Intranasal Steroids

Inflammation is considered the pathological basis for CRS, and therefore corticosteroids are widely recommended.<sup>268</sup> Corticosteroids are effective as anti-inflammatory agents due to their actions on reducing proinflammatory and increasing anti-inflammatory gene transcription, reducing airway inflammatory cell infiltration, and suppressing proinflammatory mediators, cell chemotactic factors, and adhesion molecules.<sup>269</sup> The efficacy of topical steroid therapy for reducing symptoms of CRS is supported by systematic reviews of randomized controlled trials from Cochrane authors<sup>270</sup> and others<sup>256-258,271</sup> that show benefits with excellent safety and minimal adverse events. In some reviews, however, subgroup analyses show benefits of topical steroids for CRS with polyps but absent or unknown efficacy for CRS without associated polyps.<sup>256,258</sup> Classes of topical steroids include first-generation intranasal steroids such as beclomethasone dipropionate, triamcinolone acetonide, flunisolide, and budesonide and newer preparations, such as fluticasone propionate, mometasone furoate, ciclesonide and fluticasone furoate. Topical nasal steroids are most effective when properly administered. Since patients may not be familiar with the optimal method for using the medication, we recommend that clinicians describe or demonstrate how to properly administer a nasal steroid. Patient-friendly instructions are summarized in Table 10 and may assist in this educational process. Adverse events of topical nasal steroids are generally minor (epistaxis, headache, and nasal itching), but when steroids are used for long-term control of CRS, additional concerns arise regarding systemic absorption and ocular effects. Long-term use, however, has not been shown

to affect systemic cortisol levels<sup>273</sup> or to increase the risk of lens opacity, elevated intraocular pressure, or any other ocular symptoms.<sup>274</sup> Patients on long-term topical nasal steroids should consult their physicians to determine if regular ophthalmic monitoring is appropriate. The GUG agreed, based on expert consensus, that topical nasal steroids should be used for a least 8 to 12 weeks because of the time needed for symptomatic relief and to assess benefit to the patient. Moreover, there was strong agreement that patients may not know how to best deliver steroid to the nasal cavity and should therefore be given simple instructions on how to use the medication. The GUG felt that no statement can be made regarding a specific length of treatment and that decisions should be individualized based on the degree of symptom relief, patient preference, and clinician experience.

Referenzen aus Leitlinien  
Siehe Guideline

---

## Orlandi R et al., 2016 [8].

International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary

Siehe auch: Orlandi R et al., 2016 [7].

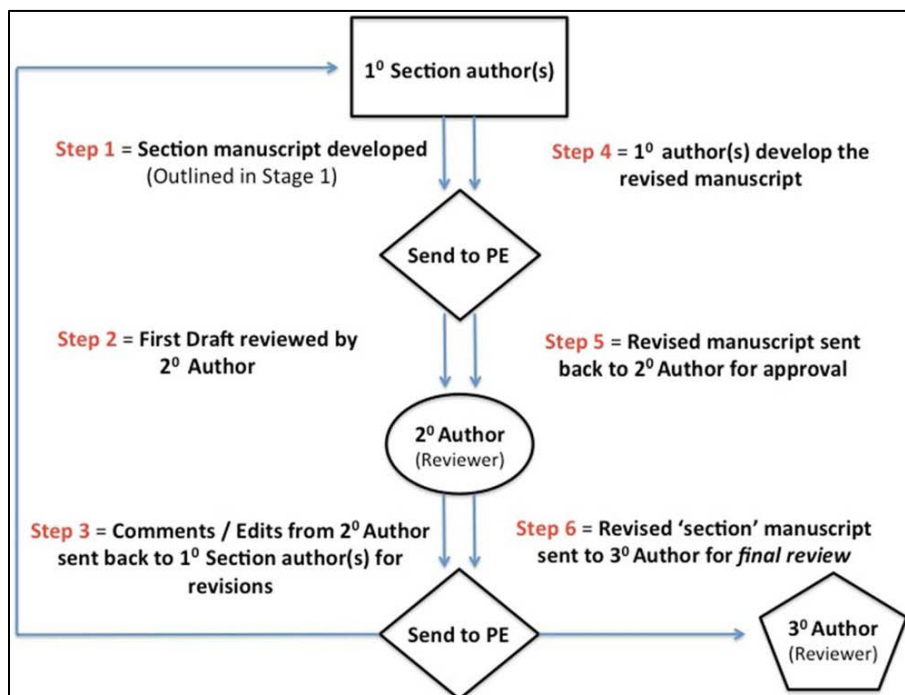
### Leitlinienorganisation/Fragestellung

In an effort to both consolidate and critically appraise this information, rhinologic experts from around the world have produced the International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis (ICAR:RS)

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.



Recherche/Suchzeitraum:

- To provide the content for each topic, a systematic review of the literature for each topic using Ovid MEDLINE(1947 to July 2014), EMBASE (1974 to July 2014), and Cochrane Review databases was performed using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) standardized guidelines

LoE/ GoR

Grade	Research quality
A	Well-designed RCTs
B	RCTs with minor limitations; overwhelming consistent evidence from observational studies
C	Observational studies (case control and cohort design)
D	Expert opinion; case reports; reasoning from first principles

**TABLE II-2. AAP-defined strategy for recommendation development<sup>6</sup>**

Evidence quality	Preponderance of benefit over harm	Balance of benefit and harm	Preponderance of harm over benefit
A. Well-designed RCTs	Strong recommendation	Option	Strong recommendation against
B. RCTs with minor limitations; overwhelmingly consistent evidence from observational studies	Recommendation	Option	Strong recommendation against
C. Observational studies (case control and cohort design)	Recommendation	Option	Recommendation against
D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Option	No recommendation	Recommendation against

AAP = American Academy of Pediatrics.

## Empfehlungen

### Evidence-Based Rhinosinusitis Management Recommendations – ARS

TABLE III-2. Summary of recommendations for ARS management

Intervention	LOE	Benefit	Harm	Cost	Benefit-harm assessment	Policy level
Antibiotics (whether to prescribe)	A	Potential for shorter duration of symptoms; reduced pathogen carriage	GI complaints greater than observed in placebo for both drugs, more pronounced for amoxicillin-clavulanate. Potential for resistance and for anaphylaxis	Low to moderate	Benefit of treatment over placebo is small	Antibiotic use in suspected ABRS: Option
Antibiotics (choosing amoxicillin or amoxicillin-clavulanate)	B	Potential for shorter duration of symptoms; reduced pathogen carriage	GI complaints greater than observed in placebo for both drugs, more pronounced for amoxicillin-clavulanate. Potential for resistance and for anaphylaxis	Low to moderate	Benefit of treatment over placebo is small	If an antibiotic is chosen, amoxicillin-clavulanate vs amoxicillin: Option
Corticosteroids (nasal [INCS] and systemic)	A	INCS improved patient symptoms as monotherapy or adjuvant to antibiotics in severe cases, and hastened recovery; Systemic minimal benefit	Minimal harm with rare mild adverse event	Low	Benefit of treatment over placebo small, but tangible; minimal harm with INCS, greater risk for prolonged systemic corticosteroids	Use of INCS: Strong recommendation. Use of systemic corticosteroid: No recommendation
Decongestants	N/A					Insufficient evidence for a recommendation
Antihistamines	N/A					Insufficient evidence for a recommendation
Nasal saline irrigation	A	Possible nasal symptom improvement. Improved saccharin transit times	Occasional patient discomfort	Minimal	Benefit likely to outweigh harm	Option

ABRS = acute bacterial rhinosinusitis; GI = gastrointestinal; INCS = intranasal corticosteroids; LOE = level of evidence; N/A = not applicable.

**Antibiotics:** *Although antibiotics have traditionally been prescribed for acute bacterial RS, this practice has recently been questioned. There is substantial evidence that ARS has a high spontaneous resolution rate and the adverse events and costs from adding antibiotics may outweigh any potential benefits. Four recent systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs) found that antibiotics conferred a benefit but it was small, improving cure rates at 7 to 15 days from 86% with placebo to 91% with antibiotics.*

- Aggregate Grade of Evidence: A for choosing whether to prescribe antibiotics (Level 1a: 4 studies) B for amoxicillin vs amoxicillin-clavulanate (Level 1b: 2 studies; Level 2b: 2 studies; Level 4: 3 studies).
- Benefit: Potential for shorter duration of symptoms; reduced pathogen carriage.
- Harm: Gastrointestinal (GI) complaints greater than observed in placebo for both drugs, more pronounced for amoxicillin-clavulanate. Potential for resistance and for anaphylaxis.
- Cost: Low to moderate.
- Benefits-Harm Assessment: Benefit of treatment over placebo is small.
- Value Judgments: Improvement in patient symptoms is limited with risk of adverse events. Patient preference may be strong and education regarding benefit-harm balance may be necessary.



- Policy Level: Antibiotic use in suspected ABRS: Option. If an antibiotic is chosen, amoxicillinclavulanate vs amoxicillin: Option.
- Intervention: Withholding antibiotics with close follow-up is an option in suspected ABRS. If an antibiotic is chosen, both amoxicillin and amoxicillin-clavulanate are options for treatment of uncomplicated ARS. Consider amoxicillinclavulanate for potentially complicated infection or when resistant organisms are suspected.

Intranasal Corticosteroids and Systemic Corticosteroids: *With infrequent adverse events and limited systemic uptake, intranasal corticosteroid (INCS) use in ARS is a recommendation with grade A aggregate quality of evidence. Additional studies comparing ideal INCS formulation, dose, and timing will provide important insight into tailoring INCS treatment in ARS. Studies that have looked at systemic corticosteroid therapy in ARS have used heterogeneous methods and had varying results. Given the lack of clear benefit and substantial risk of harm, systemic corticosteroids in cases of uncomplicated ARS are not recommended, with a grade B aggregate quality of evidence*

- Aggregate Grade of Evidence: A (Level 1a: 7 studies; Level 1b: 11 studies).
- Benefit: INCS improved patient symptoms as monotherapy or adjuvant to antibiotics in severe cases, and hastened recovery; Systemic minimal benefit.
- Harm: Minimal harm with rare mild adverse event.
- Cost: Low for both interventions.
- Benefits-Harm Assessment: Benefit of treatment over placebo small, but tangible; minimal harm with INCS, greater risk for prolonged systemic corticosteroids.
- Value Judgments: INCS improved patient symptoms with low risk for adverse event.
- Policy Level: Use of INCS: Strong recommendation. Use of systemic corticosteroid: No recommendation.
- Intervention: INCS should be trialed as monotherapy in moderate or as adjuvant to antibiotic therapy in severe cases of ARS. Systemic corticosteroids may be useful in palliation when predominant symptoms are facial pain or headaches, otherwise no tangible benefit.

Decongestants: *Several systematic reviews on this topic have been published. None have found sufficient evidence to allow a recommendation to be made.*

Antihistamines: *No evidence to support their use in this setting was demonstrated. A review of the literature was unable to identify any studies upon which to make recommendations.*

Nasal Saline Irrigation: *A number of systematic reviews and clinical guidelines on the subject of saline irrigation in ARS have been published and have found an overall benefit in symptom reduction. While the studies individually do not provide a compelling case for the use of saline in ARS, taken together they can be interpreted as demonstrating a likely benefit in terms of nasal function and patient symptoms with minimal likely harms.*

- Aggregate Grade of Evidence: A (Level 1a: 3 studies; Level 1b: 4 studies; Level 2b: 1 study).
- Benefit: Possible nasal symptom improvement. Improved nasal saccharin transit times.
- Harm: Occasional patient discomfort.
- Cost: Minimal.

- Benefits-Harm Assessment: Benefit likely to outweigh harm.
- Value Judgments: None.
- Policy Level: Option.
- Intervention: Use of saline may benefit patients in terms of improved symptoms and is unlikely to lead to significant harm.

### **Evidence-Based Rhinosinusitis Management Recommendations – Recurrent Acute Rhinosinusitis**

Intranasal Corticosteroids (INCS): *Three double-blinded RCTs (DBRCTs) have been published, with the primary objective of assessing the effect of INCS on symptom outcomes of patients with RARS. All studies reported improvement in symptoms in the treatment groups.*

- Aggregate Grade of Evidence: B (Level 2b: 3 studies)
- Benefit: Generally well tolerated. May decrease time to symptom relief. May decrease overall symptom severity, as well as specific symptoms of headache, congestion, and facial pain
- Harm: Mild irritation
- Cost: Moderate depending on preparation
- Benefits-Harm Assessment: Balance of benefit and harm
- Value Judgments: Patient populations studied did not adhere to the AAO-HNS clinical practice guidelines definition of RARS, and therefore conclusions may not be directly applicable to this population
- Policy Level: Option
- Intervention: Option for use of INCS spray for acute exacerbations of RARS

Antibiotics: *Uncomplicated ARS in patients with RARS should be prescribed antibiotics based on the same criteria used to manage primary or sporadic episodes of ARS. After performing an exhaustive review of the literature, there are no available data to provide additional recommendations for the use of antibiotics in RARS different from recommendations for treating ABRS.*

Endoscopic Sinus Surgery (ESS): *Three noncomparative studies have examined this issue and found improvement following ESS. The lower level of evidence in these studies weakens the recommendation to an option.*

- Aggregate Grade of Evidence: C (Level 3b: 3 studies; Level 4: 1 study).
- Benefit: Postoperative improvement in patient symptoms. May reduce postoperative antibiotic utilization, number of acute episodes, and missed workdays. Results appear comparable to CRS cohorts.
- Harm: Surgery is associated with potential complications.
- Cost: Significant costs are associated with ESS.
- Benefits-Harm Assessment: Balance of benefit and harm.
- Value Judgments: Properly selected patients with RARS may benefit both symptomatically and medically from ESS. This option should be assessed and utilized cautiously, however, because data remain limited.

- Policy Level: Option.
- Intervention: ESS is an option for properly selected patients with RARS.

## Evidence-Based Rhinosinusitis Management Recommendations – Chronic Rhinosinusitis

**TABLE III-4. Summary of recommendations for CRSsNP management**

Intervention	LOE	Benefit	Harm	Cost	Benefit-harm assessment	Policy level
Saline irrigation	A	Improved symptomatic, radiologic, and endoscopic outcomes	Local irritation, nasal burning, headaches, and ear discomfort	Minimal	Preponderance of benefit over harm	Recommended
Topical corticosteroids (standard delivery)	A	Improved symptoms and endoscopic appearance	Epistaxis, headache	Low to moderate	Benefits outweigh harm	Recommended
Topical corticosteroids (nonstandard delivery)	B-C	Improvement in symptoms and endoscopic appearance	Epistaxis, nasal irritation, possible systemic absorption	Moderate to high, depending on method	Varies by method	Irrigation, mucosal atomization, and maxillary sinus tube are options. YAMIK catheter is recommended against
Oral corticosteroids	N/A					Insufficient evidence for a recommendation
Antibiotics: oral nonmacrolide	N/A					Insufficient evidence for a recommendation
Antibiotics: oral macrolide	B	Reduction in endoscopy scores and some symptoms	Significant potential for medication interactions. Rare adverse events	Low	Benefits appear to outweigh harm	Option
Antibiotics: intravenous	C	Possible symptom improvement	Thrombophlebitis, neutropenia, sepsis, deep vein thrombosis, elevated liver enzymes, drug adverse events, rash, bleeding	High	Risks outweigh benefits	Recommendation against
Antibiotics: topical	B	None demonstrated in randomized trials	Local irritation, possible systemic absorption	Moderate to high	Harm outweighs benefits	Recommended against
Antifungals: topical	A	None demonstrated in randomized trials	Local irritation (rare)	Moderate	Harm outweighs benefits	Recommended against
Surfactants, Manuka honey, xylitol	N/A					Insufficient evidence for a recommendation
Colloidal silver	N/A		Significant safety concerns			Recommended against

CRSsNP = chronic rhinosinusitis without nasal polyps; LOE = level of evidence; N/A = not applicable.

**Saline Irrigation:** *Given the preponderance of benefit in combination with an aggregate grade A of evidence, this therapy is strongly recommended. It is important to recognize that it is often implemented as an adjunct to other topical therapy strategies. Isotonic and hypertonic saline irrigations appear to provide similar subjective outcomes and high-volume saline irrigation appears to be superior to low-volume nasal saline spray techniques.*

- Aggregate Grade of Evidence: A (Level 1a: 1 study; Level 1b: 6 studies; Level 2a: 1 study; Level 2b: 4 studies).
- Benefit: Improved QoL, symptoms, and endoscopic, and radiologic outcomes. Well tolerated. No risk of systemic adverse effects. Low cost.
- Harm: Local irritation, nasal burning, headaches, and ear pain/congestion. Low risk of infection from contamination.

- Cost: Minimal (US\$0.24/day). Patient time for application.
- Benefits-Harm Assessment: Preponderance of benefit over harm.
- Value Judgments: Important to use nasal saline irrigation as an adjunct to other topical therapy strategies. Higher-volume (>200 mL) irrigations appear to be superior to low-volume nasal sprays, but further trials are required.
- Policy Level: Recommend.
- Intervention: High-volume (>200 mL) nasal saline irrigations are recommended as an adjunct to other medical therapies for CRS.

Topical Corticosteroids–Standard Delivery (Sprays): *INCS has excellent support in the literature for its use in CRS, with evidence of benefit and low risk of harm. The summary for CRSsNP follows:*

- Aggregate Grade of Evidence: A (Level 1a: 2 studies; Level 1b: 2 studies).
- Benefit: Improved symptom scores, improved endoscopy scores.
- Harm: Epistaxis, headache.
- Cost: Low to moderate (US\$0.61 to US\$4.80 per day depending on medication).
- Benefits-Harm Assessment: Preponderance of benefit over harm.
- Value Judgments: Direct sinus delivery methods showed greater effects on symptom scores, therefore should be considered in more complex cases of CRS, or following failure of treatment with simple sprays.
- Policy Level: Recommendation.
- Intervention: Standard metered dose INCS should be used in treatment of CRSsNP.

***For CRSwNP, the evidence is strong as well:***

- Aggregate Grade of Evidence: A (Level 1b: 36 studies; Level 2b: 4 studies).
- Benefit: Improved symptoms, endoscopic appearances, polyp size, and QoL, objective tests of olfaction, and airway and polyp recurrence.
- Harm: Epistaxis, nasal irritation, headache.
- Cost: Moderate depending on preparation
- Benefits-Harm Assessment: Benefit outweighs harm.
- Value Judgments: None.
- Policy Level: Recommended.
- Intervention: Topical nasal corticosteroids (sprays or drops) are recommended for CRSwNP before or after sinus surgery.

Topical Corticosteroids–Nonstandard Delivery: *Topical corticosteroids may be delivered via irrigation, atomization devices, through tubes in the maxillary sinus (MAST tubes), or through catheters (eg, YAMIK). Evidence for CRSsNP is low level:*

- Aggregate Grade of Evidence: Irrigations - C (Level 4: 3 studies);MAD- N/A (Level 1b: 1 study);MAST tubes - B (Level 1b: 1 study; Level 4: 1 study); YAMIK - N/A (Level 1b: 1 study).
- Benefit: Irrigations - Improvement in HR-QoL, subjective symptom scores and endoscopic appearance in postoperative patients. MAD – Improvement in HR-QoL.

MAST - Improvement in HR-QoL, subjective symptom scores and endoscopy scores.  
YAMIK - No benefit seen.

- Harm: Irrigations - minor (epistaxis, nasal irritation). No evidence of adrenal suppression at studied doses. MAD - Trend toward reduced stimulated cortisol levels. MAST - Invasive insertion, epistaxis. YAMIK - Patient discomfort, epistaxis.
- Cost: Moderate to High (from US\$2.50 per day for budesonide respules, MAST tube US\$100 for each tube + variable costs associated with insertion).
- Benefits-Harm Assessment: Irrigations – Preponderance of benefit over harm, with relatively high cost. MAD - Balance of benefit and harm. MAST - Balance of benefit and harm. YAMIK – Limited evidence shows preponderance of harm over benefit.
- Value Judgments: Early evidence for irrigations is low level and there is a higher cost compared to sprays. Strongest evidence of improvement is seen in postoperative patients.
- Policy Level: Irrigations - Option in postoperative patients. MAD- Option. MAST - Option. YAMIK - Recommendation against.
- Intervention: Corticosteroid nasal irrigations are an option in CRSsNP. They may be most beneficial in postoperative patients. The use of MAD or MAST is an option. Use of the YAMIK device is not recommended based on current evidence.

For CRSwNP, the evidence is stronger but the risk of systemic absorption cannot be entirely excluded based on current knowledge:

- Aggregate Grade of Evidence: B (Level 1b:1 study; Level 4: 5studies).
- Benefit: Overall not possible to statistically confirm therapeutic improvement on present evidence.
- Harm: No evidence of adrenal suppression but cannot be excluded with non-standardized delivery and dosage regimes.
- Cost: Moderate.
- Benefits-Harm Assessment: Off label use, likely negligible side effects compared with oral corticosteroids.
- Value Judgments: Only one level 1B study so insufficient data at present.
- Policy Level: Option.
- Intervention: Nonstandard delivery of topical corticosteroids is an option in CRSwNP, mainly after sinus surgery.

Oral Corticosteroids: *The data on oral corticosteroids differs considerably depending on whether polyps are present. No published studies exist to determine the benefit of oral corticosteroids alone in CRSsNP, other than one study addressing olfaction. Given the potential risks of systemic corticosteroids, clearer evidence addressing the use of corticosteroids in CRSsNP patients is crucial to balance these risks. There are no current studies evaluating the benefit of oral corticosteroids in the perioperative period, representing a large gap in evidence and a potential area for future study. Due to the lack of clear evidence on the benefits of oral corticosteroids in CRSsNP, no recommendation can be made.*

For CRSwNP, the data support the infrequent use of oral corticosteroids. The long-term efficacy of an oral corticosteroid taper, followed by maintenance with INCS is likely 8 to 12 weeks.

*Practitioners must be aware of the relative benefits vs. risks when developing treatment plans with their patients.*

- Aggregate Grade of Evidence: A (Level 1b: 5 studies; Level 3: 2 studies; Level 4: 11 studies).
- Benefit: Significant short-term improvements in subjective and objective measures in CRSwNP patients. Duration of improvement may last 8 to 12 weeks in conjunction with INCS use.
- Harm: More GI symptoms in corticosteroid group, no severe reactions reported. Transient adrenal suppression, insomnia, and increased bone turnover. All established corticosteroid risks exist, particularly with prolonged treatment.
- Cost: Low.
- Benefits-Harm Assessment: Preponderance of benefit to harm in small, short-term follow-up and with use less than once every 2 years.
- Value Judgments: Significant improvements in subjective and objective measures based on high quality data, low risk and low cost. Risks of oral corticosteroids outweigh benefits relative to surgery with use more than once every 2 years.
- Policy Level: Recommendation.
- Intervention: Oral corticosteroids are recommended in the short-term management of CRSwNP. Longer-term or frequent use of corticosteroids for CRSwNP is not supported by the literature and carries an increased risk of harm to the patient.

*Oral Nonmacrolide Antibiotics for  $\leq 3$  Weeks: The lack of rigorous clinical studies and the combination of AECRS and CRS in most studies precludes the ability to make recommendations regarding the use of nonmacrolide antibiotics for less than 3 weeks in CRSsNP.*

*For CRSwNP, despite the widespread use of antibiotics, there is again a paucity of evidence for their efficacy. Antibiotics have a number of potential harms so that their use in CRSwNP in a nonacute exacerbation should be discouraged.*

- Aggregate Grade of Evidence: B (1 Level 1b study; 1 Level 4 study).
- Benefit: Reduction in polyp size with doxycycline; but no change in patient-reported outcomes; lack of placebo in erdosteine trial makes it impossible to determine a benefit for this therapy.
- Harm: GI upset and potential for resistance and for anaphylaxis.
- Cost: Variable, depending on antibiotic chosen.
- Benefits-Harm Assessment: Harm outweighs demonstrated benefits.
- Value Judgments: Unclear/limited benefits with significant harm and potentially significant cost.
- Policy Level: Recommendation against.
- Intervention: Nonmacrolide antibiotics (<3 week course) should not be prescribed for CRSwNP in nonacute clinical situations.

*Oral Nonmacrolide Antibiotics for  $\geq 3$  Weeks: With only 1 study in the literature and only 38% of the patient population showing improvement in the extended treatment duration, recommendation of nonmacrolide oral antibiotics for longer than 3 weeks in treatment of CRSsNP is limited by lack of appropriate evidence.*

*For CRSwNP, no studies examining the use of nonmacrolide antibiotics for longer than 3 weeks have been published. Therefore, no evidence-based recommendations can be made regarding this practice.*

Oral Macrolide Antibiotics: *A few RCTs concerning macrolides in CRSsNP have been published and 2 have rather compelling findings about the short-term efficacy while 1 shows no benefit. The subgroup of CRSsNP patients that best benefit from macrolides is not currently known. Various drugs and dosages have been studied so that the optimal drug and dosages are also not currently known.*

- Aggregate Grade of Evidence: B (Level 1a: 2 studies; Level 1b: 2 studies; Level 1a-2a: 2 studies; Level 2b: 3 studies).
- Benefit: Reduction in endoscopy scores and some symptoms in patients with CRSsNP, particularly in patients without elevated IgE. Effects appear to be comparable to INCS. Benefit may not last long following cessation of therapy.
- Harm: Significant potential for medication interactions. Rare mild adverse events, particularly potential for severe cardiovascular complications.
- Cost: Low.
- Benefits-Harm Assessment: Benefits appear to outweigh harms. Benefit of treatment over placebo is seen in most but not all studies. Harm, though rare is significant.
- Value Judgments: Macrolides appear to confer a benefit in the short term. The benefit may not last following cessation of therapy. Optimal drug, dosage, and length of therapy are not known.
- Policy Level: Option.
- Intervention: Macrolides are an option for patients with CRSsNP.

*For CRSwNP, the picture is similar. Limited data from 1 RCT as well as lower-level evidence demonstrate some benefit, particularly following ESS. Existing studies have utilized different drugs, dosages, and durations of therapy.*

- Aggregate Grade of Evidence: B (Level 1b: 2 studies; Level 2b: 5 studies; Level 3b: 1 study; Level 4: 1 study).
- Benefit: Macrolides appear to reduce polyp burden in post-ESS patients and improve CRS symptoms.
- Harm: Significant potential for medication interactions. Rare mild adverse events, particularly potential for severe cardiovascular complications.
- Cost: Low.
- Benefits-Harm Assessment: Benefits appear to outweigh harm, though data are limited.
- Value Judgments: Limited data to determine benefit-harm balance. Optimal drug, dosage, and duration of therapy are not known.
- Policy Level: Option.
- Intervention: In CRSwNP, macrolides may be beneficial in setting following ESS to decrease recurrence of polyps.

Intravenous Antibiotics: *The high preponderance of adverse events noted in the literature in the treatment of CRS with IV antibiotics makes it difficult to recommend. Associated costs of line placement and the treatment of the potential adverse events preclude it from being a cost effective*

*option in the uncomplicated CRS patient. However, for the subset of patients with CRS complications or extrasinus manifestations of CRS, the benefits of treatment may outweigh the cost and risk of possible adverse events.*

- Aggregate Grade of Evidence: C (Level 4: 3 studies).
- Benefit: Possible improvement in patient-reported symptoms in cohort and case-controlled studies.
- Harm: Thrombophlebitis, neutropenia, sepsis, deep vein thrombosis, elevated liver enzymes, drug adverse events, rash, bleeding.
- Cost: High.
- Benefits-Harm Assessment: Risk of harm over the possible benefits noted.
- Value Judgments: Risk of adverse events and cost of treatment greatly outweighs possible benefit for routine use in CRS.
- Policy Level: Recommendation against.
- Intervention: Intravenous antibiotics should not be used for routine cases of CRS. For patients with complications or extrasinus manifestations of CRS, the benefits of treatment may outweigh the cost and risk of possible adverse events.

*Topical Antibiotics: Existing evidence of topical antibiotics in CRS fails to consistently demonstrate benefits. Their routine use cannot be recommended. Some case series have reported effectiveness, particularly in recalcitrant cases of CRS, suggesting there may be a role in unusual cases.*

- Aggregate Grade of Evidence: B (Level 1b: 4 studies; Level 2a: 6 studies; Level 4: 4 studies).
- Benefit: RCTs failed to show any benefit from the use of topical antibiotic irrigations.
- Harm: Nasal congestion, irritation, epistaxis. Theoretical possibility of systemic absorption with topical aminoglycosides. Possibility of developing bacterial resistance.
- Cost: Moderate to high (US\$2.64 to US\$7.64) per dose, depending on antibiotic and formulation.
- Benefits-Harm Assessment: Relative harm over benefit.
- Value Judgments: Topical therapy may be a preferable alternative to IV therapy for infections caused by organisms resistant to oral antibiotics.
- Policy Level: Recommendation against.
- Intervention: Topical antibiotics are not recommended for CRS.

### **Evidence-Based Rhinosinusitis Management Recommendations – Surgery for Chronic Rhinosinusitis**

*Definition of Appropriate Medical Therapy Prior to ESS: The evidence for what should constitute appropriate medical therapy prior to surgical intervention is very much lacking. Recommendations are given based on available evidence, but the grade of evidence is D, leading to weak strength of recommendation.*

- Aggregate Grade of Evidence: D.
- Benefit: Symptomatic improvement and avoidance of risks of surgical intervention.



- Harm: Risks of corticosteroids, gastrointestinal side effects of antimicrobials, risk of cardiovascular toxicity with macrolide antibiotics, potential for increasing antibiotic resistance.
- Cost: Direct cost of medications.
- Benefits-Harm Assessment: Differ for particular therapy and clinical scenario.
- Value Judgments: Perceived lower risk of antibiotic treatment vs. risks of surgery, although recent evidence has shown a low breakeven threshold for surgery vs. oral corticosteroids. Additional evidence is needed in assessing antibiotic vs surgery benefit/harm balance. Clearly, patient preference plays a large role in the decision to continue medical therapy or to proceed with surgery.
- Policy level: Recommendation.
- Intervention:
  - **For CRSwNP**: Appropriate medical therapy prior to surgical intervention should include a trial of INCS, saline irrigations, and a single short course of oral corticosteroids. Antibiotics are an option.
  - **For CRSsNP**: Appropriate medical therapy prior to surgical intervention should include INCS, saline irrigations, and antibiotics. Oral corticosteroids are an option.
  - **Length of Appropriate Medical Therapy Prior to ESS**: There are no direct studies on this topic and recommendations are inferred from studies on individual therapies. There are multiple RCTs evaluating the benefits of INCS in CRS. Studies where treatment duration is less than or equal to 3 weeks show no benefit over placebo, whereas studies of 4 weeks or more consistently favor INCS.
- Aggregate Grade of Evidence: D.
- Benefit: Symptomatic improvement and avoidance of risks of surgical intervention.
- Harm: Risks of corticosteroids, gastrointestinal side effects of antimicrobials, risk of cardiovascular toxicity with macrolide antibiotics, potential of increasing antibiotic resistance.
- Cost: Direct cost of medications.
- Value Judgements: Low risk of treatment and delay of surgery vs risks of surgery considered in recommending a 3-week to 4-week trial.
- Policy Level: Recommendation
- Intervention: A trial of 3 to 4 weeks of AMT should be considered as the minimum.

Referenzen aus Leitlinien  
Siehe Guideline

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, March 2019)  
am 30.04.2019

#	Suchfrage
1	[mh sinusitis]
2	[mh rhinitis]
3	[mh nasal polyps]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(rhinosinusitis OR nasosinusitis OR pansinusitis OR ethmoiditis OR sphenoiditis OR kartagener*):ti,ab,kw
6	((inflamm* OR maxilla* OR frontal*) AND sinus*):ti,ab,kw
7	((nose* OR nasal* OR nasi OR intranasal* OR paranasal* OR rhinosin* OR rhinitis OR sinus* OR sinonasal*) AND (papilloma* OR polyp OR polyps OR polyposis)):ti,ab,kw
8	#5 or #6 or #7
9	#4 or #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to Apr 2019

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 30.04.2019

#	Suchfrage
1	sinusitis[mh]
2	rhinitis[mh]
3	paranasal sinus diseases[mh:noexp]
4	#1 OR #2 OR #3
5	rhinosinusitis[tiab] OR nasosinusitis[tiab] OR pansinusitis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR sphenoiditis[tiab] OR kartagener*[tiab]
6	(inflamm*[tiab] OR maxilla*[tiab] OR frontal*[tiab]) AND sinus*[tiab]
7	#5 OR #6
8	#4 OR #7
9	nasal polyps[mh]
10	nose[mh]
11	nose diseases[mh]
12	(nose*[tiab] OR nasal*[tiab] OR nasi[tiab] OR intranasal*[tiab] OR paranasal*[tiab] OR rhinosin*[tiab] OR rhinitis[tiab] OR sinus*[tiab] OR sinonasal*[tiab])
13	#10 OR #11 OR #12
14	polyps[mh]
15	(papilloma*[tiab] OR polyp[tiab] OR polyps[tiab] OR polyposis[tiab])
16	#14 OR #15
17	#13 AND #16
18	#9 OR #17



19	chronic disease[mh]
20	recurrence[mh]
21	chronic[tiab] OR persis*[tiab] OR recurrent*[tiab]
22	#19 OR #20 OR #21
23	(#8 OR #18) AND #22
24	CRSwNP[tiab] OR CRSwp[tiab]
25	#23 OR #24
26	((#25) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
27	((#26) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
	(#N) NOT retracted publication[ptyp]

**Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.04.2019**

#	Suchfrage
1	sinusitis[mh]
2	rhinitis[mh]
3	paranasal sinus diseases[mh:noexp]
4	#1 OR #2 OR #3
5	rhinosinusitis[tiab] OR nasosinusitis[tiab] OR pansinusitis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR sphenoiditis[tiab] OR kartagener*[tiab] OR CRSwNP[tiab] OR CRSwp[tiab]
6	(inflamm*[tiab] OR maxilla* OR frontal*) AND sinus*[tiab]
7	#5 OR #6
8	#4 OR #7
9	nasal polyps[mh]
10	nose[mh]
11	nose diseases[mh]
12	nose*[tiab] OR nasal*[tiab] OR nasi[tiab] OR intranasal*[tiab] OR paranasal*[tiab] OR rhinosin*[tiab] OR rhinitis[tiab] OR sinus*[tiab] OR sinonasal*[tiab]
13	#10 OR #11 OR #12
14	polyps[mh]
15	papilloma*[tiab] OR polyp[tiab] OR polyps[tiab] OR polyposis[tiab]
16	#14 OR #15
17	#13 AND #16
18	#9 OR #17
19	#8 OR #18
20	(#19) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
21	((#20) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
22	(#21) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM.** Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd011993. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011993.pub2>.
2. **Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ.** Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd011996. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011996.pub2>.
3. **Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM),** Rhinosinusitis; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 017/049 und 053-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 02.05.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-049\\_und\\_053-012l\\_S2k\\_Rhinosinusitis\\_2019-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012l_S2k_Rhinosinusitis_2019-04.pdf).
4. **Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM.** Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd011991. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011991.pub2>.
5. **Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ.** Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd011992. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011992.pub2>.
6. **Head K, Chong LY, Pirochchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, et al.** Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd011994. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011994.pub2>.
7. **Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH.** International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis; executive summary. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6 Suppl 1:S3-21.
8. **Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al.** International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6 Suppl 1:S22-209.
9. **Patel ZM, Thamboo A, Rudmik L, Nayak JV, Smith TL, Hwang PH.** Surgical therapy vs continued medical therapy for medically refractory chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7(2):119-127.
10. **Pundir V, Pundir J, Lancaster G, Baer S, Kirkland P, Cornet M, et al.** Role of corticosteroids in functional endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. Rhinology 2016;54(1):3-19.
11. **Reychler G, Domachowski C, Latiers AC, Jamar F, Rombaux P.** Clinical efficacy of intranasal drug delivery by nebulization in chronic rhinosinusitis: a systematic review. Rhinology 2019;57(2):82-93.
12. **Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C.** Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2014(12):Cd006991. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006991.pub2>.

13. **Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al.** Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(2 Suppl):S1-s39.
14. **Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Kumar KA, Kramper M, et al.** Clinical practice guideline (update): adult sinusitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(4):598-609.
15. **Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C.** Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014(11):Cd006990. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006990.pub2>.
16. **Stuck BA, Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, Lell M, et al.** Die neue Leitlinie Rhinosinusitis: eine Miniaturversion. *Laryngorhinootologie* 2018;97(5):309-312.
17. **Stuck BA, Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, Lell M, et al.** Leitlinie "Rhinosinusitis" - Langfassung : S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. *Hno* 2018;66(1):38-74.
18. **Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K.** Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology* 2018;56(1):11-21.
19. **Yoon HY, Lee HS, Kim IH, Hwang SH.** Post-operative corticosteroid irrigation for chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2018;43(2):525-532.