

Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-113

Version: 1.0

Stand: 26.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1943

DOI: 10.60584/A24-113

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.11.2024

Interne Projektnummer

A24-113

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-113>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-113>.

Schlagwörter

Benralizumab, Churg-Strauss-Syndrom, Nutzenbewertung, NCT04157348

Keywords

Benralizumab, Churg-Strauss Syndrome, Benefit Assessment, NCT04157348

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und dem Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie der Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Haubenreich
- Lisa Junge
- Petra Kohlepp
- Mandy Kromp
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Dorothea Sow
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Benralizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Benralizumab ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Benralizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.11.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation	I.17
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.17
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.17
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
I 4 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	I.18
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.18
I 4.1.1 Eingeschlossene Studien	I.18
I 4.1.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.31
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.31
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.37
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.38
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.42
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.43
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.43
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.44
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.46
I 6 Literatur.....	I.48
I Anhang A Suchstrategien.....	I.51
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.52
I Anhang C Symptomatik bei EGPA-Rezidiv	I.55
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität	I.56
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.57

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Benralizumab	I.6
Tabelle 3: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Benralizumab	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Mepolizumab.....	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum	I.23
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum.....	I.26
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum	I.30
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum.....	I.32
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum.....	I.37
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum.....	I.38
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Benralizumab vs. Mepolizumab.....	I.43
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab	I.44
Tabelle 15: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.46
Tabelle 16: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum.....	I.53
Tabelle 17: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab+ OCS ± Immunsuppressivum	I.54
Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum.....	I.54

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität: Symptomatik bei EGPA-Rezidiv, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum	I.55
Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum	I.56

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American-College-of-Rheumatology
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
BVAS	Birmingham-Vasculitis-Activity-Score
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OCS	orale Glukokortikoide
PGIS	Patient global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36v2	Short Form 36-Item Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SNOT-22	22-Item Sino-nasal Outcome Test
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VDI	Vasculitis Damage Index
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Benralizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.11.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab als Add-on-Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Benralizumab (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden ^b
2	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Mepolizumab ^c

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Benralizumab (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA unterteilt sich die Therapie der schweren EGPA in zwei Behandlungsphasen: die Remissionsinduktion und der Remissionserhalt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zur Remissionsinduktion: In den aktuellen Leitlinien wird bei einem Rezidiv mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der Einsatz von entweder Cyclophosphamid oder Rituximab zusammen mit einer hochdosierten Behandlung mit Glukokortikoiden für die Induktion der Remission empfohlen. Die Studienlage ist für diese spezifische Situation in der insgesamt seltenen Erkrankung stark limitiert. Für Patientinnen und Patienten mit EGPA sind Glukokortikoide und Mepolizumab (als Zusatzbehandlung bei schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA) zugelassen. Auch wenn das zugelassene Anwendungsgebiet von Mepolizumab grundsätzlich alle Schweregrade umfasst, wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass Mepolizumab bei Personen mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht untersucht wurde. Da Mepolizumab darüber hinaus auch in den Leitlinien nicht zur Induktion einer Remission in dieser schweren Krankheitsausprägung empfohlen wird, wird Mepolizumab nicht als Standardtherapie für dieses Patientenkollektiv erachtet. Glukokortikoide werden in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt, kommen jedoch als alleinige Therapie für Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht in Betracht. Gemäß G-BA ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cyclophosphamid und Rituximab als Zusatztherapie zu Glukokortikoiden medizinisch notwendig und gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation und ist dem im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimittel Mepolizumab regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. ▫ Zum Remissionserhalt: Für den Remissionserhalt bei Personen mit einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation (nach New-onset oder Rezidiv) sollte laut G-BA entsprechend der oben genannten Leitlinien und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V eine Behandlung mit konventionellen nicht steroidalen Immunsuppressiva (EULAR: Methotrexat, Azathioprin; EU-Expertenpanel: allg. nicht steroidale Immunsuppressiva; USA: Azathioprin/Methotrexat/Mycophenolat-Mofetil), Mepolizumab und Rituximab in Betracht gezogen werden. Die EULAR-Leitlinie verweist auf eine prospektive Studie zu Methotrexat im Vergleich zu Cyclophosphamid, sowie auf Beobachtungsstudien in Bezug auf Azathioprin, Mepolizumab und Rituximab. Insgesamt lässt sich gemäß G-BA aus der vorliegenden Evidenz nicht eindeutig ableiten, dass der Einsatz der genannten nicht zugelassenen Therapieoptionen medizinisch zwingend notwendig ist, da mit Mepolizumab ein zugelassener und von Leitlinien und deutschen Fachgesellschaften empfohlener Wirkstoff für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Remissionserhalt bei organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA in Betracht kommt. <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Basistherapie mit Glukokortikoiden angeboten wird. Ferner wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Benralizumab infrage kommt, eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht geeignet ist.</p>		
<p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; EULAR: European League Against Rheumatism; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Zur besseren Lesbarkeit werden die vom G-BA festgelegten Fragestellungen im Nachfolgenden verkürzt als

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation

- erwachsene Patientinnen und Patienten ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation

bezeichnet.

Fragestellung 1 und Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen Teilpopulation 2 und Teilpopulation 1 des pU.

Die vom pU in Modul 4 A dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie weicht bei Fragestellung 1 von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU benennt für Fragestellung 1 lediglich „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden“ als zweckmäßige Vergleichstherapie und benennt somit nur einen Teil (Remissionsinduktion) der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für Fragestellung 2 folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation) keine relevante Studie zum Vergleich von Benralizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Es liegen insgesamt keine Daten zum Vergleich von Benralizumab als Add-on-Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung zu Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation) wird die Studie MANDARA herangezogen.

Bei der Studie MANDARA handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Benralizumab mit Mepolizumab jeweils zusätzlich zu einem oralen Glukokortikoid (OCS) und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit EGPA. Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening eine organgefährdende EGPA (Organversagen aufgrund von aktiver Vaskulitis, Kreatinin > 5,8 mg/dl) oder lebensbedrohliche EGPA hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 140 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer 52-wöchigen Behandlung mit Benralizumab (N = 70) oder Mepolizumab (N = 70) jeweils zusätzlich zu OCS und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum randomisiert zugeteilt. Die Studie MANDARA umfasst eine heterogene Patientenpopulation, da sowohl Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung als auch solche mit einer Historie einer rezidivierenden oder refraktären Erkrankung eingeschlossen werden konnten. 49 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 47 % im Vergleichsarm hatten gemäß Birmingham-Vasculitis-Activity-Score (BVAS) zu Studienbeginn eine aktive Erkrankung (BVAS > 0).

In der Studie MANDARA wurden Benralizumab und Mepolizumab jeweils entsprechend der Fachinformation verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und im Vergleichsarm jeweils ein Placebo. Als Begleitbehandlung erhielten die Patientinnen und Patienten OCS und ggf. ein Immunsuppressivum.

Der primäre Endpunkt ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48 in Remission sind. Die Remission ist in der Studie MANDARA in der Hauptanalyse definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag und in der Supportiv-Analyse definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MANDARA als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten, für die geeignete Daten vorliegen, wird als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Während der doppelblinden Phase der Studie traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission mit dem OCS-Schwellenwert 7,5 mg/Tag zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere EGPA-Symptomatik

Für den Endpunkt schwere EGPA-Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Asthmasymptomatik (erhoben mittels ACQ-6)

Für den Endpunkt Asthmasymptomatik (erhoben mittels ACQ-6) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sinunasale Symptomatik (erhoben mittels SNOT-22)

Für den Endpunkt sinunasale Symptomatik (erhoben mittels SNOT-22) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6)

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Benralizumab.

Tabelle 3: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Mepolizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Gemäß G-BA unterteilt sich die Therapie der schweren EGPA in zwei Behandlungsphasen: die Remissionsinduktion und der Remissionserhalt
- Zur Remissionsinduktion: In den aktuellen Leitlinien wird bei einem Rezidiv mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der Einsatz von entweder Cyclophosphamid oder Rituximab zusammen mit einer hochdosierten Behandlung mit Glukokortikoiden für die Induktion der Remission empfohlen. Die Studienlage ist für diese spezifische Situation in der insgesamt seltenen Erkrankung stark limitiert. Für Patientinnen und Patienten mit EGPA sind Glukokortikoide und Mepolizumab (als Zusatzbehandlung bei schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA) zugelassen. Auch wenn das zugelassene Anwendungsgebiet von Mepolizumab grundsätzlich alle Schweregrade umfasst, wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass Mepolizumab bei Personen mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht untersucht wurde. Da Mepolizumab darüber hinaus auch in den Leitlinien nicht zur Induktion einer Remission in dieser schweren Krankheitsausprägung empfohlen wird, wird Mepolizumab nicht als Standardtherapie für dieses Patientenkollektiv erachtet. Glukokortikoide werden in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt, kommen jedoch als alleinige Therapie für Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht in Betracht. Gemäß G-BA ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cyclophosphamid und Rituximab als Zusatztherapie zu Glukokortikoiden medizinisch notwendig und gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation und ist dem im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimittel Mepolizumab regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.
 - Zum Remissionserhalt: Für den Remissionserhalt bei Personen mit einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation (nach New-onset oder Rezidiv) sollte laut G-BA entsprechend der oben genannten Leitlinien und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V eine Behandlung mit konventionellen nicht steroidalen Immunsuppressiva (EULAR: Methotrexat, Azathioprin; EU-Expertenpanel: allg. nicht steroidale Immunsuppressiva; USA: Azathioprin/Methotrexat/Mycophenolat-Mofetil), Mepolizumab und Rituximab in Betracht gezogen werden. Die EULAR-Leitlinie verweist auf eine prospektive Studie zu Methotrexat im Vergleich zu Cyclophosphamid, sowie auf Beobachtungsstudien in Bezug auf Azathioprin, Mepolizumab und Rituximab. Insgesamt lässt sich gemäß G-BA aus der vorliegenden Evidenz nicht eindeutig ableiten, dass der Einsatz der genannten nicht zugelassenen Therapieoptionen medizinisch zwingend notwendig ist, da mit Mepolizumab ein zugelassener und von Leitlinien und deutschen Fachgesellschaften empfohlener Wirkstoff für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Remissionserhalt bei organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA in Betracht kommt.
- c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Basistherapie mit Glukokortikoiden angeboten wird. Ferner wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Benralizumab infrage kommt, eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht geeignet ist.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; EULAR: European League Against Rheumatism; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab als Add-on-Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Benralizumab (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden ^b
2	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Mepolizumab ^c

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Benralizumab (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA unterteilt sich die Therapie der schweren EGPA in zwei Behandlungsphasen: die Remissionsinduktion und der Remissionserhalt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zur Remissionsinduktion: In den aktuellen Leitlinien [2-4] wird bei einem Rezidiv mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der Einsatz von entweder Cyclophosphamid oder Rituximab zusammen mit einer hochdosierten Behandlung mit Glukokortikoiden für die Induktion der Remission empfohlen. Die Studienlage ist für diese spezifische Situation in der insgesamt seltenen Erkrankung stark limitiert. Für Patientinnen und Patienten mit EGPA sind Glukokortikoide und Mepolizumab (als Zusatzbehandlung bei schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA) zugelassen. Auch wenn das zugelassene Anwendungsgebiet von Mepolizumab grundsätzlich alle Schweregrade umfasst, wird in der Fachinformation [5] darauf hingewiesen, dass Mepolizumab bei Personen mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht untersucht wurde. Da Mepolizumab darüber hinaus auch in den Leitlinien nicht zur Induktion einer Remission in dieser schweren Krankheitsausprägung empfohlen wird, wird Mepolizumab nicht als Standardtherapie für dieses Patientenkollektiv erachtet. Glukokortikoide werden in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt, kommen jedoch als alleinige Therapie für Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht in Betracht. Gemäß G-BA ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cyclophosphamid und Rituximab als Zusatztherapie zu Glukokortikoiden medizinisch notwendig und gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation und ist dem im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimittel Mepolizumab regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. ▫ Zum Remissionserhalt: Für den Remissionserhalt bei Personen mit einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation (nach New-onset oder Rezidiv) sollte laut G-BA entsprechend der oben genannten Leitlinien und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V eine Behandlung mit konventionellen nicht steroidal Immunsuppressiva (EULAR: Methotrexat, Azathioprin; EU-Expertenpanel: allg. nicht steroidale Immunsuppressiva; USA: Azathioprin/Methotrexat/Mycophenolat-Mofetil), Mepolizumab und Rituximab in Betracht gezogen werden. Die EULAR-Leitlinie verweist auf eine prospektive Studie zu Methotrexat im Vergleich zu Cyclophosphamid, sowie auf Beobachtungsstudien in Bezug auf Azathioprin, Mepolizumab und Rituximab. Insgesamt lässt sich gemäß G-BA aus der vorliegenden Evidenz nicht eindeutig ableiten, dass der Einsatz der genannten nicht zugelassenen Therapieoptionen medizinisch zwingend notwendig ist, da mit Mepolizumab ein zugelassener und von Leitlinien und deutschen Fachgesellschaften empfohlener Wirkstoff für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Remissionserhalt bei organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA in Betracht kommt. <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Basistherapie mit Glukokortikoiden angeboten wird. Ferner wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Benralizumab infrage kommt, eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht geeignet ist.</p>		
<p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; EULAR: European League Against Rheumatism; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Zur besseren Lesbarkeit werden die vom G-BA festgelegten Fragestellungen im Nachfolgenden verkürzt als

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation

- erwachsene Patientinnen und Patienten ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation

bezeichnet.

Fragestellung 1 und Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen Teilpopulation 2 und Teilpopulation 1 des pU.

Die vom pU in Modul 4 A dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie weicht bei Fragestellung 1 von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU benennt für Fragestellung 1 lediglich „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden“ als zweckmäßige Vergleichstherapie und benennt somit nur einen Teil (Remissionsinduktion) der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU begründet seine abweichende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 damit, dass bei Patientinnen und Patienten in Remissionserhaltung unter Mepolizumab keine aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation mehr vorliegt. Aus diesem Grund ordnet der pU diese Patientengruppe Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation) zu. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Auch für Patientinnen und Patienten mit zu Beginn vorliegender organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation ist der Remissionserhalt Teil der Therapiestrategie. Ausschlaggebend für die Zuordnung zu Fragestellung 1 oder Fragestellung 2 ist daher die zu Beginn vorliegende Manifestation (mit [Fragestellung 1] oder ohne [Fragestellung 2] organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation). Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für Fragestellung 2 folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Benralizumab (Stand zum 23.09.2024)
- bibliografische Recherche zu Benralizumab (letzte Suche am 23.09.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Benralizumab (letzte Suche am 23.09.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Benralizumab (letzte Suche am 23.09.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Benralizumab (letzte Suche am 10.12.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU legt in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der des pU.

I 4 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Benralizumab (Stand zum 23.09.2024)
- bibliografische Recherche zu Benralizumab (letzte Suche am 23.09.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Benralizumab (letzte Suche am 23.09.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Benralizumab (letzte Suche am 23.09.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Benralizumab (letzte Suche am 10.12.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Mepolizumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D3253C00001 (MANDARA ^c)	ja	ja	nein	ja [6-8]	ja [9-11]	ja [12]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung zu Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation) wird die Studie MANDARA herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MANDARA	RCT, doppelblind ^b , parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidivierender ^c oder refraktärer ^d EGPA ^e , basierend auf einer Asthma-Vorgeschichte oder bestehendem Asthma + Eosinophilie ^f + mindestens 2 weiteren EGPA-Merkmalen ^g	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum (N = 70) ▪ Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (N = 70) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 4 Wochen ▪ Behandlung^h: 52 Wochen ▪ Beobachtungⁱ: 4 Wochen 	<p>50 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>10/2019–laufend^j</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Datenschnitt nach Ende der doppelblinden Phase: 10.08.2023 	<p>primär: Anteil an Patientinnen und Patienten in Remission^k</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Studie besteht aus 2 Studienphasen: 52-wöchige doppelblinde Phase und anschließende offene Extensionsphase mit Benralizumab 30 mg (s. c. alle 4 Wochen) für mindestens 1 Jahr; Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die offene Extensionsphase nicht relevant und wird daher in den folgenden Tabellen nicht dargestellt.</p> <p>c. ≥ 1 bestätigtes EGPA-Rezidiv (d. h. Notwendigkeit einer OCS-Dosiserhöhung, Initiierung oder Dosiserhöhung einer immunsuppressiven Therapie oder Krankenhausaufenthalt) innerhalb der letzten 2 Jahre, das ≥ 12 Wochen vor dem Screening (Visite 1) auftrat, bei einer OCS-Dosis $\geq 7,5$ mg/Tag; abweichende Definition einer rezidivierenden Erkrankung in Japan: ≥ 1 bestätigtes EGPA-Rezidiv (Erhöhung der OCS-Dosis, Verabreichung von i. v.-Prednisolon [oder Äquivalent], Initiierung oder Dosiserhöhung eines Immunsuppressivums, Initiierung oder Dosiserhöhung der Dosis von i. v. Immunglobulin oder Krankenhausaufenthalt) innerhalb der letzten 2 Jahre, das ≥ 12 Wochen vor dem Screening (Visite 1) auftrat, während die Patientinnen und Patienten eine Prednisolondosis (oder Äquivalent) $\geq 7,5$ mg/Tag erhielten.</p> <p>d. Nichterreichen einer Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag) innerhalb der letzten 6 Monate nach Induktionstherapie mit einer Standardbehandlung, die mindestens 3 Monate lang verabreicht wurde, oder Wiederauftreten von EGPA-Symptomen (die nicht notwendigerweise der Protokolldefinition eines Rezidivs entsprechen) während des Ausschleichens von OCS (Dosis $\geq 7,5$ mg/Tag) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening (Visite 1). Patientinnen und Patienten, die eine Induktionsbehandlung mit Kortikosteroiden allein erhalten haben, konnten eingeschlossen werden, wenn sie nach 3 Monaten Behandlung keine Remission erreicht haben und die Kortikosteroiddosis ≥ 15 mg/Tag Prednisolon in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn (Visite 2) betrug.</p> <p>e. diagnostizierte EGPA seit ≥ 6 Monaten vor dem Screening (Visite 1); Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher EGPA waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p> <p>f. $< 1 \times 10^9/l$ und / oder $> 10\%$ an Leukozyten</p> <p>g. Biopsie mit histopathologischem Nachweis einer eosinophilen Vaskulitis oder einer perivaskulären eosinophilen Infiltration oder einer eosinophilen granulomatösen Entzündung; Neuropathie, mono- oder polyvalent (motorisches Defizit oder Nervenleitungsanomalie); pulmonale Infiltrate, nicht fixiert; sinunasale Abnormitäten; Kardiomyopathie (nachgewiesen durch Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie); Glomerulonephritis (Hämaturie, Erythrozytenzylinder, Proteinurie); alveolare Hämorrhagie (durch bronchoalveoläre Lavage); palpierbare Purpura; ANCA-positiv (MPO und / oder PR3)</p> <p>h. letzte Dosis der doppelblinden Phase zu Woche 48</p> <p>i. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig abbrechen, wurden die Wirksamkeitsendpunkte und Nebenwirkungen bis zu 4 Wochen (± 7 Tage) nach der letzten Dosis erhoben (als Ersatz der regulären Visite).</p> <p>j. Die doppelblinde Phase der Studie ist abgeschlossen, die offene Extensionsphase ist laufend.</p> <p>k. Hauptanalyse definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag, Supportiv-Analyse definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag; sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
<p>ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (anti-Neutrophile, zytoplasmatische Antikörper); BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; i. v.: intravenös; MPO: Myeloperoxidase; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PR3: Proteinase 3; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MANDARA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Benralizumab 30 mg s. c. alle 4 Wochen ▪ Placebo für Mepolizumab s. c. alle 4 Wochen <p>Dosisanpassungen für Benralizumab und Mepolizumab waren nicht erlaubt. Dosisverzögerungen / Unterbrechungen waren erlaubt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mepolizumab 300 mg (3 mal 100 mg) s. c. alle 4 Wochen ▪ Placebo für Benralizumab s. c. alle 4 Wochen
<p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Glukokortikoide: Prednisolon oder Prednison^a in einer stabilen Dosierung $\geq 7,5$ mg/Tag (≤ 50 mg/Tag) für ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn (Visite 2) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosisreduktion ab Woche 4, sofern möglich^b ▫ sofern klinisch indiziert Dosiserhöhung ab Studienbeginn bis Woche 4 erlaubt sowie zur Behandlung von Rezidiven^c ▪ immunsuppressive Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ z. B. Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil in einer stabilen Dosierung ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn (Visite 2) und während des gesamten Studienverlaufs^d <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glukokortikoid-Therapie^e (i. v., i. m. oder s. c.) ab 4 Wochen vor Studienbeginn (Visite 2) ▪ Omalizumab ab 130 Tage vor Screening (Visite 1) ▪ Cyclophosphamid ab 2 bzw. 3 Wochen vor Studienbeginn (Visite 2)^f ▪ Rituximab ab 6 Monate vor Screening (Visite 1) ▪ Immunglobuline (i. v. oder s. c.) ab 30 Tage vor Screening (Visite 1) ▪ Interferon-α ab 6 Monate vor Screening (Visite 1) ▪ Anti-TNF Arzneimittel ab 12 Wochen vor Screening (Visite 1) ▪ Anti-CD52-Antikörper (Alemtuzumab) ab 6 Monate vor Screening (Visite 1) ▪ jegliche vorherige oder laufende Behandlung mit Benralizumab, Mepolizumab, Reslizumab oder Dupilumab ▪ andere biologische Präparate^g ▪ andere Prüfpräparate^h ▪ attenuierte Lebendimpfstoffe ab 30 Tagen vor Screening (Visite 1) bis 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Andere stabile OCS-Dosen als Prednison oder Prednisolon konnten zulässig sein, mussten aber mit der Studienärztin / dem Studienarzt abgesprochen werden.</p> <p>b. Ab Woche 4 nach Studienbeginn (Visite 4) sollte bei einem BVAS-Wert von 0 die OCS-Dosis entsprechend der üblichen Behandlungspraxis reduziert werden. Bei einem BVAS-Wert > 0 konnte die Prüffärztin / der Prüffarzt die OCS-Dosis der Patientin / des Patienten nach eigenem klinischen Ermessen reduzieren. Gemäß Studienprotokoll wurde eine OCS-Dosisreduktion alle 2 Wochen, mit dem Ziel eine Prednison / Prednisolon-Dosis von ≤ 4 mg/Tag zu erreichen, empfohlen. Sobald eine Patientin bzw. ein Patient eine Prednison / Prednisolon-Dosis von 4 mg/Tag erreicht hat, sollte die Prüffärztin / der Prüffarzt die Dosis weiter verringern, wenn dies klinisch gerechtfertigt war, und zwar in Schritten von 0,5 bis 1 mg alle 2 Wochen.</p> <p>c. Eine Erhöhung der OCS-Dosis innerhalb des Bereichs von 0 bis 4 mg/Tag war zulässig, ohne dass dies zwangsläufig als Rezidiv definiert wurde.</p> <p>d. Eine Dosisreduktion war nur aus Sicherheitsgründen erlaubt, möglichst mit einer Rückkehr zur Ausgangsdosis. Bei Erhöhung der Dosis oder Initiierung einer immunsuppressiven Therapie wurden die Patientinnen und Patienten von der weiteren Behandlung mit der Studienmedikation ausgeschlossen.</p> <p>e. Inhalative und topische Steroide waren sowohl als Begleitbehandlung als auch als Vorbehandlung erlaubt. Hydrocortison (i. v. oder i. m.) zur Behandlung einer akuten Nebenniereninsuffizienz war während der Studie erlaubt.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die eine Induktionstherapie mit Cyclophosphamid erhalten haben, konnten mindestens 2 Wochen nach der letzten oralen Dosis oder 3 Wochen nach der letzten Infusion randomisiert werden, sofern die Gesamtzahl der Leukozyten $\geq 4 \times 10^9/l$ war.</p> <p>g. biologische Präparate innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Screening (Visite 1), je nachdem, was länger war</p> <p>h. nicht biologische Präparate innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Screening (Visite 1), je nachdem, was länger war</p> <p>BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; CD52: cluster of differentiation 52; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Studiendesign

Bei der Studie MANDARA handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Benralizumab mit Mepolizumab jeweils zusätzlich zu einem oralen Glukokortikoid (OCS) und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit EGPA. Die Diagnose musste mindestens 6 Monate vor Screening gestellt worden sein.

Für die Diagnosestellung der EGPA gibt es keine konsentierten Diagnosekriterien. In der Literatur werden neben den Lanham-Kriterien [13] die Chapel-Hill-Consensus-Conference(CHCC)-Nomenklatur [14] sowie die American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien [15] bzw. eine aktualisierte Version der ACR / European-League-Against-Rheumatism(EULAR)-Kriterien zur Definition der EGPA genannt [16].

In der Studie MANDARA wurden modifizierte ACR-Kriterien herangezogen und die EGPA-Diagnose basierte auf der Anamnese oder dem Vorhandensein von Asthma und Eosinophilie

sowie mindestens 2 weiteren EGPA-Merkmalen (siehe Tabelle 6), die jedoch nicht alle den gleichen diagnostischen Wert haben.

Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening eine organgefährdende EGPA (Organversagen aufgrund von aktiver Vaskulitis, Kreatinin > 5,8 mg/dl) oder lebensbedrohliche EGPA hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 140 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer 52-wöchigen Behandlung mit Benralizumab (N = 70) oder Mepolizumab (N = 70) jeweils zusätzlich zu OCS und gegebenenfalls einem Immunsuppressivum randomisiert zugeteilt. Stratifiziert wurde dabei nach Region der Rekrutierung der Patientinnen und Patienten in Nordamerika, Japan und dem Rest der Welt (Westeuropa und Israel).

In der Studie MANDARA wurden Benralizumab und Mepolizumab jeweils entsprechend der Fachinformation [5,17] verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und im Vergleichsarm jeweils ein Placebo, da die Dosierung von Mepolizumab (300 mg) in Form von 3 Applikationen à 100 mg s. c. erfolgte. Die Begleitbehandlung, bestehend aus OCS (Prednisolon oder Äquivalent) in einer Dosierung $\geq 7,5$ mg/Tag (bis maximal 50 mg/Tag) und ggf. einem Immunsuppressivum, musste seit mindestens 4 Wochen vor Randomisierung konstant sein. OCS wurden täglich oder alle 2 Tage eingenommen und die Tagesdosis in einem elektronischen Tagebuch festgehalten. Dosisanpassungen der OCS waren zulässig (siehe Tabelle 7). Der Einsatz von Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil) war hingegen nur gestattet, sofern die Dosierung ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Studienende stabil gehalten wurde. Eine Behandlung mit Cyclophosphamid und Rituximab war während der Studie nicht erlaubt. Zu Studienbeginn erhielten im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm 26 von 70 (37 %) bzw. 24 von 70 (34 %) der Patientinnen und Patienten ein Immunsuppressivum.

Nach Abschluss der 52-wöchigen doppelblinden Phase konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme in einer offenen Extensionsphase Benralizumab als Add-on-Therapie erhalten.

Der primäre Endpunkt ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48 in Remission sind. Die Remission ist in der Studie MANDARA in der Hauptanalyse definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag und in der Supportiv-Analyse definiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Der vom pU vorgelegte Datenschnitt vom 10.08.2023 war präspezifiziert und erfolgte zum Ende der doppelblinden Phase.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum N ^a = 70	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N ^a = 70
MANDARA		
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (14)	53 (14)
Geschlecht [w / m], %	64 / 36	56 / 44
Abstammung, n (%)		
weiß	53 (76 ^b)	57 (81 ^b)
asiatisch	9 (13 ^b)	8 (11 ^b)
andere	3 (4 ^b)	2 (3 ^b)
fehlende Angaben ^c	5 (7 ^b)	3 (4 ^b)
Krankheitsdauer (Jahre)		
MW (SD)	5,4 (5,4)	4,9 (5,9)
Median [Min; Max]	3,0 [0,6; 24,0]	2,2 [0,1; 38,0]
EGPA-Krankheitsgeschichte		
rezidivierende EGPA, n (%)	45 (64)	48 (69)
refraktäre EGPA, n (%)	42 (60)	42 (60)
rezidivierende und refraktäre EGPA, n (%)	18 (26)	20 (29)
Anzahl EGPA-Rezidive ^d innerhalb der vergangenen 2 Jahre, n (%)		
0	12 (17)	13 (19)
1	24 (34)	20 (29)
2	17 (24)	17 (24)
3–5	12 (17)	16 (23)
> 5	2 (3)	2 (3)
unbekannt	3 (4)	2 (3)
OCS ^e – Tagesdosis (mg), Median [Min; Max]	10,0 [5,0 ^f ; 30,0]	10,0 [7,5; 40,0]
OCS ^e – Tagesdosis-Kategorien, n (%)		
< 12 mg/Tag	52 (74)	56 (80)
≥ 12 mg/Tag	18 (26)	14 (20)
Immunsuppressive Therapie seit Diagnose, n (%)	41 (59)	42 (60)
Immunsuppressiva ^g zu Studienbeginn (Baseline), n (%)	26 (37)	24 (34)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum
Charakteristikum	N^a = 70	N^a = 70
Kategorie		
BVAS		
MW (SD)	2,3 (3,5)	1,9 (2,9)
Median [Min; Max]	0 [0; 18]	0 [0; 15]
BVAS > 0, n (%)	34 (49)	33 (47)
allgemein	9 (13) ^h	10 (14) ^h
Haut	2 (3) ^h	4 (6) ^h
Schleimhaut / Augen	3 (4) ^h	3 (4) ^h
Hals-Nase-Ohren	24 (34) ^h	18 (26) ^h
Brustkorb	21 (30) ^h	14 (20) ^h
kardiovaskulär	0 (0) ^h	0 (0) ^h
abdominal	1 (1) ^h	1 (1) ^h
renal	1 (1) ^h	1 (1) ^h
Nervensystem	11 (16) ^h	8 (11) ^h
ACQ-6		
MW (SD)	1,4 (1,2)	1,2 (1,1)
Median [Min; Max]	1,2 [0; 4,5]	1,0 [0; 5,3]
< 1,5, n (%)	39 (56)	42 (60)
≥ 1,5, n (%)	31 (44)	28 (40)
SNOT-22		
MW (SD)	32,7 (21,8)	30,4 (21,3)
Median [Min; Max]	31,0 [0; 103]	25,0 [0; 89]
Therapieabbruch, n (%) ⁱ	1 (1)	3 (4)
Studienabbruch, n (%) ^j	1 (1)	3 (4)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum
Kategorie	N^a = 70	N^a = 70
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. „fehlende Angaben“ zu Abstammung stammen aufgrund lokaler Vorgaben aus französischen Studienzentren.</p> <p>d. Auf Basis der Angaben zur EGPA-Krankheitsgeschichte wird davon ausgegangen, dass hierunter sowohl Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung als auch Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung erfasst wurden.</p> <p>e. Prednison/Prednisolon oder Äquivalent</p> <p>f. Ein Patient begann am Tag der Visite 2 mit der Reduzierung der Prednisolon- oder Prednison-Dosis auf 5 mg/Tag. Die Screening-Dosis war mit 7,5 mg/Tag stabil geblieben.</p> <p>g. Azathioprin, Methotrexat, Methotrexat-Natrium, Hydroxychloroquin und Mycophenolat-Mofetil</p> <p>h. eigene Berechnung</p> <p>i. Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligungserklärung der Patientin bzw. des Patienten (1 % vs. 3 %), UE (0 % vs. 1 %).</p> <p>j. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): COVID-19 Pandemie (1 % vs. 0 %), UE (0 % vs. 1 %), Rückzug der Einwilligungserklärung der Patientin bzw. des Patienten (0 % vs. 1 %), Andere (0 % vs. 1 %).</p> <p>ACQ-6: Asthma Control Questionnaire (6-Item-Version); BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; OCS: orale Glukokortikoide; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 52 Jahre alt, mehrheitlich Frauen (64 % bzw. 56 %) und überwiegend weißer Abstammung. Etwa 79 % der Patientinnen und Patienten hatte in den letzten 2 Jahren mindestens einen EGPA-Rückfall. Die mediane OCS-Tagesdosis lag zu Studienbeginn bei 10 mg. Als weitere Begleittherapie bekamen 37 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 34 % im Vergleichsarm zusätzlich ein Immunsuppressivum. Jemals zuvor hatten etwa 60 % der Studienpopulation seit ihrer EGPA-Diagnose bereits ein Immunsuppressivum erhalten.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch bzw. Studienabbruch bis zum Ende der doppelblinden Phase der Studie war mit 1 % im Interventionsarm und 4 % im Vergleichsarm gering.

Weitere Anmerkungen zur eingeschlossenen Studienpopulation

Die Studie MANDARA umfasst eine heterogene Patientenpopulation, da sowohl Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung als auch solche mit einer Historie einer rezidivierenden oder refraktären Erkrankung eingeschlossen werden konnten (zur Definition von rezidivierend und refraktär siehe Tabelle 6). 49 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 47 % im Vergleichsarm hatten gemäß Birmingham-Vasculitis-Activity-Score (BVAS) zu Studienbeginn eine aktive Erkrankung (BVAS > 0), wobei der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten Symptome im Hals-Nase-Ohren-Bereich (34 % vs. 26 %) und im Bereich des Brustkorbs (30 % vs. 20 %) hatte. 44 % vs. 40 % der Patientinnen und Patienten hatte eine unzureichend kontrollierte Asthmasymptomatik (Asthma Control Questionnaire, 6-Item-Version [ACQ-6] $\geq 1,5$) [18]. Asthma gehört neben der durch Vaskulitiden bedingten Symptomatik zum charakteristischen Krankheitsbild der EGPA und ist nicht zwangsläufig mit der Vaskulitis assoziiert (siehe auch Abschnitt I 4.2.1). Dies erklärt die abweichende Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer Symptomatik im Brustkorb gemäß BVAS und der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit unzureichender Asthmakontrolle.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Remissionsdefinition gemäß aktueller S3-Leitlinie [19] herangezogen (siehe Abschnitt I 4.2.1). Aus den vorliegenden Informationen geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten sich zu Studieneinschluss gemäß dieser Definition in Remission (BVAS = 0 und OCS $\leq 7,5$ mg/Tag) befanden. Grundsätzlich konnte ein Studieneinschluss erfolgen, wenn die tägliche OCS-Dosis mindestens 7,5 mg betrug. Patientinnen und Patienten, die zu Studieneinschluss mit genau 7,5 mg OCS pro Tag behandelt wurden, befanden sich bei gleichzeitig vorliegendem BVAS = 0 schon zu diesem Zeitpunkt in Remission. Bezogen auf die zuvor genannte Remissionsdefinition ist für diese Patientinnen und Patienten unklar, ob die Notwendigkeit einer Initiierung einer neuen Therapie mit Benralizumab oder Mepolizumab besteht. Allerdings ist neben dem Erreichen einer Remission gemäß oben genannter Definition auch eine weitere Reduktion der OCS-Tagesdosis (z. B. auf 5 mg/Tag [19]) in der Indikation EGPA ein anerkanntes Therapieziel. Es ist denkbar, dass unter einer Langzeitbehandlung mit neuen Therapieoptionen wie Benralizumab und Mepolizumab die OCS-Dosis grundsätzlich dauerhaft reduziert werden kann. Daher bleibt die genannte Unklarheit ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Weiterhin ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss eine refraktäre oder rezidivierende Erkrankung hatten, da ausschließlich Angaben zu Refraktärität und Rezidiv in der Krankheitsgeschichte vorliegen. Da davon ausgegangen wird, dass zu Studieneinschluss keine abweichende Verteilung von relevantem Ausmaß vorliegt, bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MANDARA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MANDARA als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass in der MANDARA-Studie mehr als 70 % der Patientinnen und Patienten in europäischen Studienzentren behandelt wurden und mehr als 80 % eine weiße Hautfarbe hatten. Laut pU liegen keine Hinweise auf pharmakokinetische oder -dynamische Unterschiede zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen vor.

Weiter führt der pU aus, dass in der MANDARA-Studie neben OCS auch eine Behandlung mit nicht steroidalen Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolsäure oder Mycophenolat-Mofetil) weiter fortgesetzt werden konnte, sofern die Patientinnen und Patienten diese bei Einschluss in die Studie bereits in stabiler Dosierung erhalten haben. Zu Studienbeginn oder im Studienverlauf durfte laut pU keine Behandlung begonnen oder angepasst werden (toxizitätsbedingte Dosisreduktionen waren jedoch erlaubt).

Zudem gibt der pU an, dass gemäß Leitlinienempfehlungen Patientinnen und Patienten, die nach einem Rezidiv eine Remission erreicht haben, mit OCS sowie Mepolizumab oder nicht steroidalen Immunsuppressiva bzw. Rituximab behandelt und gleichzeitig die Reduktion auf eine möglichst niedrige OCS-Dosis angestrebt werden sollen [3,4,19]. Somit stellt aus Sicht des pU die in der MANDARA-Studie eingesetzte Hintergrundtherapie mit nicht steroidalen Immunsuppressiva und OCS bzw. lediglich OCS eine leitliniengerechte und in der Praxis etablierte therapeutische Behandlung dar. Nicht steroidale Immunsuppressiva konnten laut pU in beiden Armen nach den oben genannten Kriterien verabreicht werden. Laut pU erfolgte

die Gabe dieser Arzneimittel in beiden Studienarmen in vergleichbarer Weise, sodass mögliche Ergebnisverzerrungen durch diese Therapeutika sehr unwahrscheinlich seien.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte geht der pU von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission
 - schwere EGPA-Symptomatik
 - Asthmasymptomatik (erhoben mittels Asthma Control Questionnaire[ACQ]-6)
 - sinunasale Symptomatik (erhoben mittels 22-Item Sino-nasal Outcome Test [SNOT-22])
 - Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels Work Productivity and Activity Impairment [WPAI] Frage 6)
 - Symptomatik (erhoben mittels Patient Global Impression of Severity [PGIS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels Short Form 36-Item Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität ^a	Remission ^b	Schwere EGPA-Symptomatik ^c	Asthmasymptomatik (ACQ-6)	Sinunasale Symptomatik (SNOT-22)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
MANDARA	ja	ja	nein ^d	ja	nein ^d	ja	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^e

a. Todesfälle wurden im Rahmen von UEs erhoben.
 b. operationalisiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis (Prednisolon oder Prednison) ≤ 7,5 mg/Tag
 c. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von EGPA-Symptomen
 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext
 e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.

ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; OCS: orale Glukokortikoide; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Remission

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten in Remission sowohl zu Woche 36 als auch Woche 48, zu Woche 52 sowie innerhalb der ersten 24 Wochen mit Erhalt bis Woche 52, jeweils für 3 verschiedene Definitionen der Remission vor:

- BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag
- BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag
- BVAS = 0 und OCS-Dosis = 0 mg/Tag (steroidfreie Remission)

Die Definition der Remission mit dem Schwellenwert der OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag war in der Studie MANDARA eine Supportiv-Analyse zum primären Endpunkt Remission (BVAS = 0 und

OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag). Zudem legt der pU als supportive Analysen die Einzelkomponenten (BVAS = 0; OCS $\leq 7,5$ mg/Tag; OCS ≤ 4 mg/Tag; OCS = 0 mg/Tag) zu den oben genannten jeweiligen Zeitpunkten vor.

Der BVAS ist ein Instrument zur klinischen Bewertung der Krankheitsaktivität bei systemischer Vaskulitis, das von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt ausgefüllt wird. Der BVAS ist in 9 organbasierte Systeme unterteilt, wobei jeder Abschnitt Symptome / Anzeichen enthält, die bei einer systemischen Vaskulitis typisch für die Beteiligung des jeweiligen Organs sind [20,21]. Die Bewertung mehrerer Items dieses Instruments erfolgt zwar auf Basis von Laborparametern oder bildgebenden Verfahren, die einzeln betrachtet nicht per se patientenrelevant sind. Allerdings muss für die Remission ein BVAS = 0 vorliegen, d. h. es dürfen in keinem Item Zeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, sodass in diesem Fall unerheblich ist, dass das Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität auch Laborparameter und bildgebende Verfahren umfasst. In der Studie MANDARA zeigt sich, dass bei den Patientinnen und Patienten, bei denen im Studienverlauf ein Rezidiv auftritt, dieses überwiegend durch vaskulitische Manifestationen hervorgerufen wird (siehe Tabelle 19 in I Anhang C), sodass die gewählte Remissionsdefinition hinreichend ist. Da der BVAS allerdings nicht spezifisch für die Indikation EGPA entwickelt wurde, sind möglicherweise die neben Vaskulitis ebenfalls charakteristischen, allerdings nicht zwangsläufig durch eine Vaskulitis hervorgerufenen EGPA-Symptome Asthma und sinunasale Symptomatik nicht ausreichend abgedeckt [3]. Die Entwicklung eines Instruments spezifisch für EGPA, das neben den durch Vaskulitis hervorgerufenen auch die weiteren charakteristischen Manifestationen umfasst, erscheint daher grundsätzlich wünschenswert. Emmi et al. empfehlen für die Remissionsdefinition im Anwendungsgebiet EGPA explizit die Berücksichtigung asthmatischer und / oder sinunasaler Manifestationen [3]. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies ohne Konsequenz.

Die aktuelle S3-Leitlinie, die EULAR und das ACR definieren Remission als Abwesenheit typischer Zeichen, Symptome oder anderer Merkmale einer aktiven Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper(ANCA)-assoziierter Vaskulitis mit oder ohne immunsuppressive Therapie [4,19]. In den aktuellen Empfehlungen der ACR und EULAR werden keine OCS-Schwellenwerte genannt, ab denen die Definition der Remission erfüllt ist. Die S3-Leitlinie erachtet unter Berufung auf die ältere Remissionsdefinition der EULAR [22] eine maximale OCS-Dosis von 7,5 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag als sinnvoll [3,19,22]. Neben diesem Schwellenwert der täglichen OCS-Dosis finden sich in der Literatur noch weitere Schwellenwerte, wie ≤ 4 mg/Tag [3] oder ≤ 5 mg/Tag bzw. 0 mg/Tag [23].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Definition gemäß Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie mit dem Schwellenwert 7,5 mg der täglichen OCS-Dosis herangezogen. Die Einzelkomponente BVAS = 0 (keine Krankheitsaktivität) wird ergänzend dargestellt.

Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist gemäß EULAR innerhalb der ersten 6 Monate in Remission besonders hoch [22]. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung zum Anteil an Patientinnen und Patienten herangezogen, die innerhalb der ersten 24 Wochen eine Remission gemäß S3-Leitlinie erreichen und bis zum Studienende (Woche 52, d. h. mindestens 28 Wochen) in Remission bleiben. Die Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48 in Remission waren, zeigen konsistente Ergebnisse. Gleiches gilt für die Remissionsdefinition mit dem OCS-Schwellenwert von 4 mg/Tag für beide genannten Auswertungen.

Die Auswertungen zur steroidfreien Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis = 0 mg/Tag) in Modul 4 A stellen post hoc-Analysen dar. Mit der Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen ist es zwar grundsätzlich denkbar, dass zukünftig eine Anpassung der Leitlinienempfehlung zur Remissionsdefinition auf niedrigere OCS-Schwellenwerte bzw. hin zur steroidfreien Remission erfolgt, da jedoch in der vorliegenden Studie die steroidfreie Remission nicht prädefiniert war, wird die Remissionsdefinition mit dem Schwellenwert 7,5 mg (der täglichen OCS-Dosis) für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Durchschnittliche OCS-Dosis(reduktion)

Der pU legt in Modul 4 A sowohl stetige Auswertungen zum Vergleich zu Studienbeginn für verschiedene 4-Wochen-Zeiträume (ab Woche 21 bis Woche 52; z. B. gemittelt über Woche 21 bis 24) als auch Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer durchschnittlichen OCS-Tagesdosis von 0 mg/Tag, ≤ 4 mg/Tag sowie $\leq 7,5$ mg/Tag jeweils zu Woche 49 bis 52 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die durchschnittliche OCS-Dosis(reduktion) nicht herangezogen, da die OCS-Dosis bereits in geeigneter Weise im Rahmen der Remissionsdefinition berücksichtigt wird.

Rezidiv

Der pU stellt in Modul 4 A Ergebnisse zur Zeit bis zum 1. Rezidiv sowie die jährliche Rezidivrate für Rezidiv und schweres Rezidiv dar.

Der Endpunkt Rezidiv ist in der Studie MANDARA definiert als Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite. Eine Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung ist charakterisiert durch: Vaskulitis (BVAS > 0) oder Asthmasymptome / - anzeichen mit einer korrespondierenden Verschlechterung im ACQ-6-Score (im Vergleich mit der letzten Erhebung) oder nasale / Sinuserkrankung mit einer korrespondierenden Verschlechterung mindestens eines Symptoms des Fragebogens zur Erfassung der sinusalen Symptomatik (im Vergleich mit der letzten Erhebung). Zusätzlich müssen eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen erfolgt sein: Erhöhung der OCS-Dosis auf > 4 mg/Tag oder Erhöhung der Dosis oder zusätzliche immunsuppressive Therapie oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der EGPA. Ein schweres Rezidiv ist definiert als jedes organgefährdendes

oder lebensbedrohliches EGPA-induziertes Ereignis oder BVAS ≥ 6 (mit mindestens 2 betroffenen Organsystemen zusätzlich zu Allgemeinsymptomen) oder Asthmaexazerbation mit erforderlicher Hospitalisierung oder sinunasales Rezidiv mit erforderlicher Hospitalisierung. Für den Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik gehen zwar aus den Studienunterlagen die abgefragten Symptome hervor, allerdings finden sich keine Angaben zum Wortlaut der einzelnen Items.

Zu Studienbeginn wiesen 51 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 53 % im Kontrollarm einen BVAS = 0 (keine Krankheitsaktivität) auf. In die Studie wurden gemäß Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten mit einer OCS-Tagesdosis von mindestens 7,5 mg eingeschlossen. Es bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten sich zu Studienbeginn gemäß der S3-Leitlinien-Definition (BVAS = 0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag) in Remission befanden (siehe Abschnitt I 4.1.2). Es wird in der vorliegenden Situation jedoch davon ausgegangen, dass das Erreichen der Remission und deren Erhalt die primär relevante Auswertung darstellt. Bei einer gleichzeitigen Betrachtung von Remission gemäß S3-Leitlinien-Empfehlung (siehe oben) und Rezidiv gemäß der oben beschriebenen Operationalisierung wäre zudem bei Betrachtung eines Erhebungszeitpunkts eine Doppelzählung der Patientinnen und Patienten nicht auszuschließen. Das heißt, dass einzelne Patientinnen und Patienten gleichzeitig als in Remission befindlich als auch rezidivierend eingestuft werden können. Der Endpunkt Rezidiv wird daher in Form der Jahresrate nur ergänzend in I Anhang D dargestellt.

Schwere EGPA-Symptomatik

Die schwere EGPA-Symptomatik (operationalisiert als EGPA-assoziierte Hospitalisierung) ist Teil des Endpunkts Rezidiv (siehe oben). Der pU stellt in Modul 4 A den Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGPA-assoziiierter Hospitalisierung sowie die jährliche Hospitalisierungsrate bis Woche 52 dar. Die Ergebnisse zur schweren EGPA-Symptomatik werden nicht dargestellt, da unklar ist, ob es sich bei den dargestellten Ergebnissen um EGPA-assoziierte Hospitalisierungen oder Hospitalisierungen aufgrund von UEs handelt. Dessen ungeachtet zeigen die vom pU in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zur Gesamthospitalisierung liegen keine Daten vor.

Vaskulitische Organschädigung erhoben mittels Vasculitis Damage Index (VDI)

In Modul 4 A legt der pU sowohl stetige Auswertungen zum Vergleich von Studienbeginn zu Woche 24 und 52 als auch Responderanalysen zu Woche 52 (Verschlechterung um mindestens 15 %) zum Endpunkt vaskulitische Organschädigung erhoben mittels VDI vor. Der VDI ist ein Instrument zur Messung von Organschäden bei Patientinnen und Patienten mit systemischen Vaskulitiden, das von der Prüfmartin / dem Prüfarzt ausgefüllt wird [24]. Die Organschädigungen werden anhand von 64 Items, eingeteilt in 11 Organsystem-Kategorien,

ermittelt. Eine Schädigung ist dabei definiert als das Bestehen eines medizinischen Vorkommnisses über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten nach Beginn der Vaskulitis. Für jedes Item des VDI wird bei Feststellung einer Schädigung ein Punkt vergeben, so dass ein Gesamt-Score von 0 Punkten (keine Schäden) bis maximal 64 Punkten erreicht werden kann. Der VDI erfasst Organschäden kumulativ, sodass der Score mit der Zeit nur stabil bleiben oder steigen, nicht aber abnehmen kann. Eine gesundheitliche Beeinträchtigung, die im weiteren Verlauf abgeklungen ist, fließt bei nachfolgenden Bewertungen weiterhin in den Gesamt-Score mit ein.

Organschäden werden als patientenrelevant erachtet. Die Erfassung der Organschäden über den VDI basiert allerdings teilweise auf Vitalparametern, bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern (z. B. fehlender Puls in einer Extremität, Thrombozytopenie, Leukopenie, Proteinurie und Hypertonie) und nicht ausschließlich auf einer von Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Darüber hinaus erfasst der VDI Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade. So werden Ereignisse wie Alopezie, Bluthochdruck oder Bedarf an Blutdrucksenkern genannt, die im Vergleich zu anderen Ereignissen wie Erblindung auf beiden Augen und Hörverlust als weniger schwer einzuordnen sind.

Für die Erhebung von Organschädigung mittels VDI bleibt somit unklar, ob alle eingegangenen Ereignisse patientenrelevant sind und in welchem Umfang Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade in den Score eingingen. Darüber hinaus bleibt unklar, ob einige der eingehenden Ereignisse ggf. reversibel sind und somit keine bleibende Organschädigung darstellen. Aus den genannten Gründen wird der VDI für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Symptomatik erhoben mittels PGIS

Der pU legt in Modul 4 A sowohl stetige Auswertungen zum Vergleich zu Studienbeginn für verschiedene Zeitpunkte (ab Woche 24 bis Woche 52) als auch Responderanalysen zu Woche 52 (Verbesserung um mindestens 15 %) der patientenberichteten 1-Item-Skala PGIS vor. Allerdings finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben zum Wortlaut des Items. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des PGIS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dessen ungeachtet zeigen die Ergebnisse der in Modul 4 A grundsätzlich relevanten Responderanalyse für den PGIS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse

Der pU legt zu UEs und SUEs Analysen jeweils mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Bei den Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse bleibt anhand der verfügbaren Informationen unklar, welche Preferred Terms (PTs) als erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt werden. Die Auswertungen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. In der vorliegenden Datensituation können

jedoch die Gesamtraten inklusive der erkrankungsbezogenen Ereignisse herangezogen werden, da keine Hinweise vorliegen, dass Ereignisse, die der Grunderkrankung zuzuordnen sind, in relevantem Umfang enthalten sind.

Für die Nutzenbewertung relevante weitere spezifische UEs wurden nicht identifiziert.

I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität ^a	Remission ^b	Schwere EGPA-Symptomatik	Asthmasymptomatik (ACQ-6)	Sinunasale Symptomatik (SNOT-22)	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
MANDARA	N	N	N	– ^c	N	N	N	– ^c	N	N	N	–

a. Todesfälle wurden im Rahmen von UEs erhoben.
 b. operationalisiert als BVAS = 0 und OCS-Dosis (Prednisolon oder Prednison) ≤ 7,5 mg/Tag
 c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung

ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; N: niedrig; OCS: orale Glukokortikoide; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten, für die geeignete Daten vorliegen, wird als niedrig eingestuft.

I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Benralizumab mit Mepolizumab, jeweils in Kombination mit OCS und ggf. Immunsuppressiva, bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MANDARA					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b (innerhalb von 52 Wochen)	70	0 (0)	70	0 (0)	–
Morbidität					
Remission ^c (BVAS = 0 und OCS ≤ 7,5 mg/Tag)	70	41 (58,6)	70	40 (57,1)	1,12 [0,89; 1,40]; 0,336 ^d
fehlende vaskulitische Krankheitsaktivität (BVAS = 0 ^c) (ergänzend dargestellt)	70	42 (60,0)	70	44 (62,9)	0,96 [0,73; 1,25]; 0,743 ^d
schwere EGPA-Symptomatik				keine geeigneten Daten ^e	
Asthasymptomatik (ACQ-6, Verbesserung gemittelt über Woche 49– 52) ^{f, g}	70	24 (34,3)	70	20 (28,6)	1,20 [0,73; 1,96]; 0,531
sinusale Symptomatik (SNOT-22, Verbesserung zu Woche 52) ^h	70	18 (25,7)	70	13 (18,6)	1,39 [0,74; 2,60]; 0,338
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6, Verbesserung zu Woche 52) ⁱ	70	22 (31,4)	70	20 (28,6)	1,10 [0,66; 1,83]; 0,792
Symptomatik (PGIS, Verbesserung zu Woche 52) ^j				keine geeigneten Daten ^e	

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 (Verbesserung zu Woche 52) ^{k, l}					
körperlicher Summenscore (PCS) ^m	70	7 (10,0)	70	8 (11,4)	0,88 [0,34; 2,28]; 0,862
psychischer Summenscore (MCS) ^m	70	10 (14,3)	70	12 (17,1)	0,83 [0,39; 1,80]; 0,687
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	70	63 (90,0)	70	67 (95,7)	–
SUEs	70	4 (5,7)	70	9 (12,9)	0,44 [0,14; 1,38]; 0,167
Abbruch wegen UEs	70	0 (0)	70	2 (2,9)	0,20 [0,01; 4,09]; 0,210

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. RR unadjustiert, KI nach Wald; p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [25]])</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen von UEs erhoben.</p> <p>c. innerhalb der ersten 24 Wochen bis Woche 52</p> <p>d. RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren</p> <p>e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>f. In den Gesamtscore des ACQ-6 geht neben 5 Fragen zur Symptomatik 1 Frage zur Bedarfsmedikation ein.</p> <p>g. Eine mittlere Abnahme des ACQ-6-Scores um ≥ 0,9 Punkte in den Wochen 49–52 im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala 0 bis 6).</p> <p>h. Eine Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um ≥ 16,5 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich von 0 bis 110).</p> <p>i. Eine Abnahme des WPAI-Scores (Frage 6) um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich von 0 bis 100).</p> <p>j. Eine Abnahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich von 0 „keine Symptome“ bis 5 „sehr schwer“).</p> <p>k. keine Angaben zu Subskalen vorhanden</p> <p>l. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers; Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen im Modul 5.</p> <p>m. Eine Zunahme des PCS-Scores um ≥ 9,4 Punkte bzw. MCS-Scores um ≥ 9,6 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala der Akutversion: 10,8 bis 75,5 für PCS und 5,6 bis 69,7 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [26]). Die verwendeten Responseschwellen wurden auf Basis des Wertebereichs der Standardversion des SF-36v2 ermittelt. Der pU verwendet in der Studie hingegen die Akutversion des SF-36v2. Die Responsekriterien der Standardversion und der Akutversion des SF-36v2 weichen für den PCS geringfügig voneinander ab.</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PCS: Physical Component Summary; PGIS: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Während der doppelblinden Phase der Studie traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission

Für den Endpunkt Remission mit dem OCS-Schwellenwert 7,5 mg/Tag zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere EGPA-Symptomatik

Für den Endpunkt schwere EGPA-Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Asthmasymptomatik (erhoben mittels ACQ-6)

Für den Endpunkt Asthmasymptomatik (erhoben mittels ACQ-6) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sinunasale Symptomatik (erhoben mittels SNOT-22)

Für den Endpunkt sinunasale Symptomatik (erhoben mittels SNOT-22) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6)

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (≤ 65 vs. > 65)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Die genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren für den primären Endpunkt sowie die UE-Endpunkte präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter oder Geschlecht identifiziert.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [27].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Benralizumab vs. Mepolizumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission	58,6 % vs. 57,1 % RR: 1,12 [0,89; 1,40]; p = 0,336	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere EGPA-Symptomatik	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Asthmasymptomatik (ACQ-6, Verbesserung gemittelt über Woche 49–52)	34,3 % vs. 28,6 % RR: 1,20 [0,73; 1,96]; p = 0,531	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sinusale Symptomatik (SNOT-22, Verbesserung zu Woche 52)	25,7 % vs. 18,6 % RR: 1,39 [0,74; 2,60]; p = 0,338	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6, Verbesserung zu Woche 52)	31,4 % vs. 28,6 % RR: 1,10 [0,66; 1,83]; p = 0,792	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIS, Verbesserung zu Woche 52)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Benralizumab vs. Mepolizumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2 (Verbesserung zu Woche 52)		
körperlicher Summenscore (PCS)	10,0 % vs. 11,4 % RR: 0,88 [0,34; 2,28]; p = 0,862	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)	14,3 % vs. 17,1 % RR: 0,83 [0,39; 1,80]; p = 0,687	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	5,7 % vs. 12,9 % RR: 0,44 [0,14; 1,38]; p = 0,167	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 2,9 % RR: 0,20 [0,01; 4,09]; p = 0,210	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; OCS: orale Glukokortikoide; PCS: Physical Component Summary; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte schwere EGPA-Symptomatik und Symptomatik (PGIS) liegen keine geeigneten Daten vor.	
EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; PGIS: Patient Global Impression of Severity	

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab, jeweils als Add-on-Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen zur steroidfreien Remission zu Woche 36 und 48, sowie zur durchschnittlichen OCS-Dosis von 0 mg/Tag gemittelt über Woche 49 bis 52 in der Studie MANDARA für Fragestellung 2 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Mepolizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 15: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Gemäß G-BA unterteilt sich die Therapie der schweren EGPA in zwei Behandlungsphasen: die Remissionsinduktion und der Remissionserhalt
- Zur Remissionsinduktion: In den aktuellen Leitlinien [2-4] wird bei einem Rezidiv mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der Einsatz von entweder Cyclophosphamid oder Rituximab zusammen mit einer hochdosierten Behandlung mit Glukokortikoiden für die Induktion der Remission empfohlen. Die Studienlage ist für diese spezifische Situation in der insgesamt seltenen Erkrankung stark limitiert. Für Patientinnen und Patienten mit EGPA sind Glukokortikoide und Mepolizumab (als Zusatzbehandlung bei schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA) zugelassen. Auch wenn das zugelassene Anwendungsgebiet von Mepolizumab grundsätzlich alle Schweregrade umfasst, wird in der Fachinformation [5] darauf hingewiesen, dass Mepolizumab bei Personen mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht untersucht wurde. Da Mepolizumab darüber hinaus auch in den Leitlinien nicht zur Induktion einer Remission in dieser schweren Krankheitsausprägung empfohlen wird, wird Mepolizumab nicht als Standardtherapie für dieses Patientenkollektiv erachtet. Glukokortikoide werden in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt, kommen jedoch als alleinige Therapie für Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht in Betracht. Gemäß G-BA ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cyclophosphamid und Rituximab als Zusatztherapie zu Glukokortikoiden medizinisch notwendig und gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation und ist dem im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimittel Mepolizumab regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.
 - Zum Remissionserhalt: Für den Remissionserhalt bei Personen mit einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation (nach New-onset oder Rezidiv) sollte laut G-BA entsprechend der oben genannten Leitlinien und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V eine Behandlung mit konventionellen nicht steroidalen Immunsuppressiva (EULAR: Methotrexat, Azathioprin; EU-Expertenpanel: allg. nicht steroidale Immunsuppressiva; USA: Azathioprin/Methotrexat/Mycophenolat-Mofetil), Mepolizumab und Rituximab in Betracht gezogen werden. Die EULAR-Leitlinie verweist auf eine prospektive Studie zu Methotrexat im Vergleich zu Cyclophosphamid, sowie auf Beobachtungsstudien in Bezug auf Azathioprin, Mepolizumab und Rituximab. Insgesamt lässt sich gemäß G-BA aus der vorliegenden Evidenz nicht eindeutig ableiten, dass der Einsatz der genannten nicht zugelassenen Therapieoptionen medizinisch zwingend notwendig ist, da mit Mepolizumab ein zugelassener und von Leitlinien und deutschen Fachgesellschaften empfohlener Wirkstoff für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Remissionserhalt bei organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA in Betracht kommt.
- c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Basistherapie mit Glukokortikoiden angeboten wird. Ferner wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Benralizumab infrage kommt, eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht geeignet ist.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; EULAR: European League Against Rheumatism; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Chung SA, Langford CA, Maz M et al. American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73(8): 1088-1105. <https://doi.org/10.1002/acr.24634>.
3. Emmi G, Bettiol A, Gelain E et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19(6): 378-393. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00958-w>.
4. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764>.
5. GSK. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 06.2024 [Zugriff: 12.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study); study D3253C00001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
7. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study); study D3253C00001; Clinical Study Report Errata List [unveröffentlicht]. 2024.
8. AstraZeneca. Benralizumab (Fasenra); Nachberechnungen; Zusatzbehandlung erwachsener Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA); Ergebnisse zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [unveröffentlicht]. 2024.

9. AstraZeneca. A Randomized, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab compared to Mepolizumab in the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in patients receiving Standard of Care Therapy [online]. [Zugriff: 14.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001832-77.
10. AstraZeneca. Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA compared to mepolizumab [online]. 2024 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510248-19-00>.
11. AstraZeneca. Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA Compared to Mepolizumab. (MANDARA) [online]. 2024 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157348>.
12. Wechsler ME, Nair P, Terrier B et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2024; 390(10): 911-921. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311155>.
13. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(2): 65-81. <https://doi.org/10.1097/00005792-198403000-00001>.
14. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>.
15. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1094-1100. <https://doi.org/10.1002/art.1780330806>.
16. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R et al. American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(3): 386-392. <https://doi.org/10.1002/art.41982>.
17. AstraZeneca. Fachinformation Fasenra (Stand: Oktober 2024). 2024.
18. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L et al. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006; 100(4): 616-621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>.
19. Holle JU, Kubacki T, Aries P et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV). 2024.
20. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; 87(11): 671-678.

21. Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11(2): 423-446. [https://doi.org/10.1016/s0950-3579\(97\)80052-0](https://doi.org/10.1016/s0950-3579(97)80052-0).
22. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(5): 605-617. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062711>.
23. Kroegel C, Foerster M, Seelinger B et al. Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom). Pathogenetische und klinische Grundlagen, Diagnostik und Behandlungszugänge. *Arzneimitteltherapie* 2017; 35(11): L1-18.
24. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40(2): 371-380. <https://doi.org/10.1002/art.1780400222>.
25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
26. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
benralizumab OR MEDI-563 OR BIW-8405 [Other Terms] AND Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis OR EGPA OR Churg-Strauss Syndrome[Condition/disease]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(benralizumab OR MEDI-563 OR MEDI563 OR (MEDI 563) OR BIW-8405 OR BIW8405 OR (BIW 8405)) AND (Granulomat* OR EGPA* OR Churg)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
benralizumab, MEDI-563, MEDI563, BIW-8405, BIW8405

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 70	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 70
MANDARA		
Gesamtrate UEs	63 (90,0)	67 (95,7)
Infections and infestations	49 (70,0)	54 (77,1)
COVID-19	15 (21,4)	19 (27,1)
Nasopharyngitis	6 (8,6)	10 (14,3)
Sinusitis	5 (7,1)	8 (11,4)
General disorders and administration site conditions	26 (37,1)	21 (30,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	20 (28,6)	20 (28,6)
Arthralgia	12 (17,1)	8 (11,4)
Nervous system disorders	20 (28,6)	19 (27,1)
Headache	12 (17,1)	11 (15,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	16 (22,9)	18 (25,7)
Gastrointestinal disorders	12 (17,1)	19 (27,1)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (15,7)	18 (25,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (18,6)	13 (18,6)
Vascular disorders	3 (4,3)	9 (12,9)
Eye disorders	3 (4,3)	8 (11,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 17: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab+ OCS ± Immunsuppressivum

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 70	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 70
SOC^b		
MANDARA		
Gesamtrate SUEs	4 (5,7)	9 (12,9)
Infections and infestations	2 (2,9)	4 (5,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 70	Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum N = 70
SOC^a		
PT^a		
MANDARA		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	2 (2,9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0)	2 (2,9)
Prostate cancer	0 (0)	2 (2,9)
a. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C Symptomatik bei EGPA-Rezidiv

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidity: Symptomatik bei EGPA-Rezidiv, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Kategorie	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) / Anzahl Ereignisse	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) / Anzahl Ereignisse
MANDARA				
Morbidity				
Rezidiv	70	21 (30,0) / 34	70	21 (30,0) / 30
Vaskulitis ^a	70	6 (8,6) / 7	70	10 (14,3) / 12
Asthma ^b	70	2 (2,9) / 2	70	4 (5,7) / 5
sinunasal ^c	70	1 (1,4) / 1	70	2 (2,9) / 2
Vaskulitis und Asthma	70	10 (14,3) / 15	70	3 (4,3) / 4
Vaskulitis und sinunasal	70	7 (10,0) / 7	70	4 (5,7) / 4
Asthma und sinunasal	70	0 (0) / 0	70	0 (0) / 0
Vaskulitis und Asthma und sinunasal	70	2 (2,9) / 2	70	3 (4,3) / 3
jegliche Vaskulitis Symptome ^d	70	21 (30,0) / 31	70	18 (25,7) / 23
jegliches Asthma Symptome ^d	70	12 (17,1) / 19	70	9 (12,9) / 12
jegliche sinunasale Symptome ^d	70	7 (10,0) / 10	70	8 (11,4) / 9
<p>a. aktive Vaskulitis (BVAS > 0)</p> <p>b. aktive Asthmasymptome und / oder -anzeichen mit einer korrespondierenden Verschlechterung im ACQ-6-Score</p> <p>c. aktive sinunasale Erkrankung mit einer korrespondierenden Verschlechterung eines Symptoms des Fragebogens zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik</p> <p>d. Rezidiv Kategorie mit oder ohne einer anderen definierten Rezidiv Kategorie</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität

Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum		Benralizumab + OCS ± Immunsuppressivum vs. Mepolizumab + OCS ± Immunsuppressivum Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Anzahl Ereignisse Jahresrate [95 %-KI]	N	Anzahl Ereignisse Jahresrate [95 %-KI]	
MANDARA					
Morbidität					
<i>Rezidiv^{b, c}</i> <i>(ergänzend dargestellt)</i>	70	34 0,48 [k. A.]	70	30 0,43 [k. A.]	1,03 [0,56; 1,90]; 0,928
<i>schweres Rezidiv^{d, e}</i> <i>(ergänzend dargestellt)</i>	70	0 0,0 [k. A.]	70	4 0,1 [k. A.]	n. e.
<p>a. Rate Ratio inkl. KI und p-Wert beruht auf einem negativ-binominalen Modell mit Behandlungsgruppe, OCS-Dosis zu Baseline, BVAS zu Baseline, Region und logarithmierter Behandlungsdauer (Offset-Variable)</p> <p>b. definiert als Verschlechterung oder Fortbestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite und wird charakterisiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ aktive Vaskulitis (BVAS > 0) oder ▫ aktive Asthmasymptome und / oder -anzeichen mit einer entsprechenden Verschlechterung im (6-Item-Version) ACQ-6 (im Vergleich zum letzten Ergebnis) oder ▫ aktive sinunasale Erkrankung mit einer entsprechenden Verschlechterung bei mindestens einer der sinunasalen Symptomfragen (im Vergleich zur letzten Bewertung) <p>die mindestens einen der folgenden Punkte erfordern:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ eine Erhöhung der OCS-Dosis auf > 4 mg/Tag Prednisolon oder ▫ eine Erhöhung der Dosis oder eine zusätzliche immunsuppressive Therapie oder ▫ ein Krankenhausaufenthalt im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der EGPA <p>c. Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Rezidiv: 21 (Intervention) vs. 21 (Kontrolle)</p> <p>d. definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ jedes organische oder lebensbedrohliche EGPA-Ereignis oder ▫ BVAS ≥ 6 (mindestens zwei beteiligte Organsysteme zusätzlich zu allgemeinen Symptomen, sofern vorhanden [Myalgie, Arthralgie/Arthritis, Fieber > 38°C oder Gewichtsverlust > 2 kg]) oder ▫ ein Asthma-Rezidiv, das einen Krankenhausaufenthalt erfordert oder ▫ ein sinunasales Rezidiv, das einen Krankenhausaufenthalt erfordert <p>e. Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 schwerem Rezidiv: 0 (Intervention) vs. 3 (Kontrolle)</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Glukokortikoide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Ausführliche Informationen bezüglich der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Fasenra® zu entnehmen.

Die Behandlung mit Fasenra® soll von einem Arzt initiiert werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen Benralizumab indiziert ist.

Nach sorgfältiger Einweisung in die subkutane Injektionstechnik und Schulung zu Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeitsreaktionen, können sich Patienten ohne bekannte Anaphylaxie in der Vorgeschichte Fasenra® selbst injizieren oder sich von ihren Betreuungspersonen injizieren lassen, wenn der Arzt dies für angemessen hält, bei anschließender ärztlicher Betreuung nach Bedarf. Die Selbstapplikation soll nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die bereits in der Anwendung von Fasenra® erfahren sind.

Fasenra® ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung, dem Grad der Krankheitskontrolle und der Anzahl der Eosinophilen im Blut soll mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.

Die empfohlene Dosis von Benralizumab bei EGPA beträgt 30 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen.

Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, soll überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Fasenra® in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra® ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit EGPA nicht erwiesen.

Das Arzneimittel sollte in den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden. Wenn das medizinische Fachpersonal oder die Betreuungsperson die Injektion vornehmen, kann auch in den Oberarm injiziert werden. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Ein abruptes Absetzen von Corticosteroiden wird nach Beginn der Therapie mit Fasenra® nicht empfohlen. Eine Reduktion der Corticosteroid-Dosen sollte, sofern angemessen, stufenweise und unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Nach der Anwendung von Benralizumab sind akute systemische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Lichen urticatus, Ausschlag) aufgetreten. Diese Reaktionen können innerhalb von Stunden nach der Anwendung auftreten, in einigen Fällen kam es jedoch zu einem verzögerten Eintritt (z. B. nach Tagen).

Anaphylaxien in der Vorgeschichte unabhängig von Benralizumab können ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Anaphylaxie nach der Anwendung von Fasenra® sein. Patienten sollten über einen angemessenen Zeitraum nach der Anwendung von Fasenra® überwacht werden. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Fasenra® dauerhaft abgesetzt werden und eine entsprechende Therapie soll initiiert werden.

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helminthen-Infektionen involviert sein. Patienten mit bekannten Helminthen-Infektionen wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Fasenra® die Immunantwort eines Patienten auf eine Helminthen-Infektion beeinflusst.

Patienten mit einer bestehenden Helminthen-Infektion sollten vor Beginn der Therapie mit Fasenra® diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patienten infizieren, während sie eine Behandlung mit Fasenra® erhalten und nicht auf eine anti-helminthische Behandlung ansprechen, sollte die Behandlung mit Fasenra® abgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Fasenra® wurde bei Patienten mit aktiven organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen von EGPA nicht untersucht.

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Fasenra® während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung bei schwangeren Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu

unterbrechen ist oder die Behandlung mit Fasenra® unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Benralizumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend behandelt und entsprechend überwacht werden.

Für Fasenra® bestehen keine Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Hinweise in der EPAR-Produktinformation hinausgehen. Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
--	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCA	anti-neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
M2Q	in 2 verschiedenen Quartalen innerhalb des Studienjahres
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation von Benralizumab [1]. Demnach wird Benralizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA angewendet.

Aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in:

- Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on-Therapie (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on-Therapie (Fragestellung 2)

Gemäß G-BA unterteilt sich die Therapie der schweren EGPA (Fragestellung 1) in 2 Behandlungsphasen: die Remissionsinduktion und der Remissionserhalt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

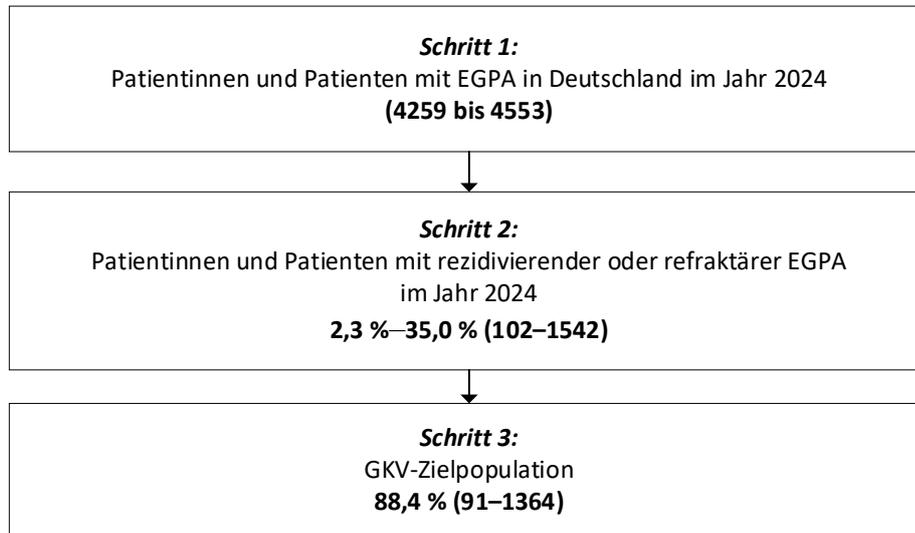
Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in einer hochwirksamen und zielgerichteten Add-on-Therapie, welche die Krankheitskontrolle bei der EGPA durch Eindämmung oder Reduktion der chronischen eosinophilen Entzündung verbessert, die Glukokortikoid-Gabe verringert und die gleichzeitig gut verträglich ist.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Er greift dazu auf die Herleitung der Zielpopulation im Verfahren zu Mepolizumab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 zurück [2-4]. Dabei verwendet der pU die in der

Dossierbewertung vorgeschlagene Berechnungsschritte und aktualisiert teilweise die zugrunde liegenden Daten.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Datengrundlage

Die Datengrundlage für die Ermittlung der Patientenzahlen in Modul 3 B von Mepolizumab [3] bildete neben Literaturangaben eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) [3]. Die Forschungsdatenbank setzt sich laut pU aus anonymisierten Verlaufsdaten von ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten und über 60 gesetzlichen Krankenkassen. Auf Basis dieser Datenbank wurde eine nach Angaben des pU bezüglich Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe von ca. 4 Millionen Versicherten extrahiert. Für die hier durchgeführte Analyse standen die Datenjahre 2014 bis 2019 zur Verfügung.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit EGPA in Deutschland im Jahr 2024

In Schritt 1 wurden aus der Stichprobe alle Versicherten identifiziert, die folgende Aufgreifkriterien erfüllen:

- mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose M30.1 (Panarteriitis mit Lungenbeteiligung inkl.: Allergische Granulomatose [Churg-Strauss-Granulomatose], EGPA) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) oder

- 2 gesicherte ambulante Diagnosen M30.1 (Panarteriitis mit Lungenbeteiligung inkl.: Allergische Granulomatose [Churg-Strauss-Granulomatose], EGPA) in verschiedenen Quartalen innerhalb des jeweiligen Studienjahres (M2Q-Kriterium)
 - Zusätzlich musste bei ambulanten Diagnosen eine der folgenden Verschreibungen in mindestens einem der Quartale, in denen EGPA diagnostiziert wurde, erfolgt sein: Kortikosteroide oder Cyclophosphamid oder Ciclosporin oder Rituximab oder Leflunomid oder Mycophenolsäure oder Methotrexat oder Azathioprin.

Die in Modul 3 B zu Mepolizumab [3] anhand dieser Aufgreifkriterien ermittelten und anschließend auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechneten Patientenzahlen der Jahre 2014 (2144 bis 2330) und 2019 (3127 bis 3343) verwendet der pU als Grundlage zur Berechnung einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von 6,36 %. Er wendet diese auf die Patientenzahlen aus dem Jahre 2019 an und ermittelt so für das Jahr 2024 eine Anzahl von 4259 bis 4553 Patientinnen und Patienten mit EGPA in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA

Für den Anteil rezidivierender oder refraktärer Patientinnen und Patienten mit EGPA zieht der pU die in Modul 3 B zu Mepolizumab beschriebene Spanne von 2,3 % bis 35 % heran [3]:

Darin wurde für die Untergrenze ein Anteilswert von 2,3 % auf Grundlage eines Abstracts zu einer retrospektiven Längsschnitt-Studie in Spanien berechnet [5]. Eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die zwischen Januar 1995 und Dezember 2012 in 19 Krankenhäusern mit einer Anti-Neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper(ANCA)-assoziierten Vaskulitis (n = 405) diagnostiziert wurden. Davon wiesen 87 Patientinnen und Patienten eine EGPA auf. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug $82,5 \pm 75,3$ Monate. 2 Patientinnen und Patienten mit refraktärer EGPA wurden erfolgreich mit Rituximab behandelt (2,3 %) [5].

Für die Obergrenze von 35,0 % wurde die Publikation von Pavone et al. herangezogen [6]. In einer retrospektiven Studie wurden Patientendaten von 75 Patientinnen und Patienten mit primären systemischen Vaskulitiden im Zeitraum zwischen 1985 und 2003 in Italien eingeschlossen. Ausgewertet wurden unter anderem Daten von 23 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit EGPA. Ein Rezidiv wurde definiert als Wiederkehr von klinischen Symptomen oder Auftreten von neuen Symptomen nach vorangegangener Remission, wobei eine Fortsetzung einer Therapie mit Immunsuppressiva oder eine Dosiserhöhung notwendig war. Das Vorhandensein von Asthma oder ein alleiniger Anstieg von Eosinophilien wurden nicht dazugezählt. Der herangezogene Anteilswert in Höhe von 35 % wird in der Publikation als Risiko eines Rezidivs 2 Jahre nach der 1. Remission angegeben [6].

Unter Anwendung der Spanne von 2,3 % bis 35,0 auf Schritt 1 ergibt sich laut pU eine Anzahl von 102 bis 1542 Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 88,4 %, der bereits im Modul 3 B zu Mepolizumab [3] herangezogen wurde, ermittelt der pU eine Anzahl von 91 bis 1364 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Dabei entfällt laut pU die gesamte GKV-Zielpopulation auf die Fragestellung 2, da Benralizumab seiner Auffassung nach derzeit für eine Behandlung der Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 nicht infrage kommt. Der pU beziffert die Patientenzahl in Fragestellung 1 daher mit 0.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar.

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Patientenzahl auf die in der Dossierbewertung zu Mepolizumab [4] vorgeschlagene Herleitung und aktualisiert lediglich die Daten zur Prävalenz (Schritt 1). Nachfolgend werden die – teilweise auch vom pU adressierten – Unsicherheiten beschrieben, die mit der damaligen Herleitung verbunden waren und weiterhin für die aktuelle Herleitung gelten.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit EGPA in Deutschland im Jahr 2024

Der pU benennt Unsicherheiten, die mit der Anwendung einer Wachstumsrate einhergehen, u. a., dass die Hochrechnung auf der Annahme eines gleichbleibenden Anstiegs der Inzidenz und Prävalenz in den nachfolgenden Jahren basiert.

Weiterhin stellt er dar, dass der ICD-10-Code M30.1 nicht ausschließlich die EGPA enthält (wie auch bereits in Modul 3 B von Mepolizumab [3] erwähnt). Da es keinen speziellen ICD-Code ausschließlich für EGPA gibt, ist gemäß seiner Auffassung diesbezüglich von einer Überschätzung in unbekannter Größenordnung auszugehen.

Zusätzlich ist im Hinblick auf eine veränderte Therapiesituation darauf hinzuweisen, dass aktuellere Daten erforderlich sind. So sind z. B. der deutschen S3-Leitlinie [7] zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden aus dem Jahr 2024 insbesondere bei einer therapierefraktären Erkrankung weitere Wirkstoffe zu entnehmen, die bei den Aufgreifkriterien der GKV-Routinedatenanalyse nicht herangezogen wurden.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA

Der pU greift die in der Dossierbewertung genannten Unsicherheiten der herangezogenen Publikationen auf. Diese umfassen folgende Aspekte und führen insgesamt zur Unsicherheit der vom pU angesetzten Spanne:

Bei der Untergrenze (2,3 %) liegt lediglich ein Abstract vor [5]. Es lassen sich keine weiteren Angaben neben den 2 für die Anteilsermittlung herangezogenen Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Erkrankung entnehmen. Es bleibt offen, ob diese 2 Patientinnen und Patienten im Abstract lediglich erwähnt wurden, weil sie zusätzlich erfolgreich mit Rituximab behandelt wurden. Zudem werden Patientinnen und Patienten mit einer rezidivierenden Erkrankung in dem Abstract nicht gesondert erwähnt.

Die Obergrenze (35,0 %) wurde anhand von veralteten Daten aus einem Zeitraum zwischen 1985 und 2003 ermittelt. Des Weiteren bleibt offen, wieso der pU einen Anteilswert heranzieht, der das Risiko eines Rezidivs nach 2 Jahren darstellt. Das Risiko eines Rezidivs steigt laut Publikation nach ca. 3 Jahren auf etwa 60 % [6]. Zudem ist insbesondere fraglich, ob der Anteilswert für das Risiko eines Rezidivs nach einer 1. Remission einen erforderlichen Anteilswert für die refraktäre Erkrankung angemessen abbildet.

Insgesamt sind die Anteilswerte mit Unsicherheit verbunden und die Untergrenze stellt eine Unterschätzung dar.

Zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA in die vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen

Laut pU entfällt die gesamte GKV-Zielpopulation auf die Fragestellung 2, da Benralizumab seiner Auffassung nach derzeit für eine Behandlung der Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 nicht infrage kommt.

Da in der Routinedatenanalyse zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit EGPA in Deutschland (Schritt 1) auch stationäre Codes berücksichtigt wurden und der Anteil rezidivierender oder refraktärer Patientinnen und Patienten mit EGPA ebenfalls an Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern ermittelt wurde [5,6], können auch Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation (Fragestellung 1) in der GKV-Zielpopulation enthalten sein. Darüber hinaus wurden in der Routinedatenanalyse auch Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit Cyclophosphamid berücksichtigt. Dieser Wirkstoff wird laut Leitlinie [8] in der Regel im Rahmen einer Therapie einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation der EGPA angewendet. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 an der GKV-Zielpopulation lassen sich Modul 3 A allerdings nicht entnehmen.

Gesamtbewertung

In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Dies begründet sich durch sowohl über- als auch unterschätzende Aspekte unklarer Größenordnung und unsichere Anteilswerte in Schritt 2 [4].

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die vom pU vorgelegten Patientenzahlen (91 bis 1364 Patientinnen und Patienten) liegen in vergleichbarer Größenordnung wie die im Verfahren zu Mepolizumab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA) im Jahr 2022 beschlossenen Patientenzahlen von ca. 80 bis 1130 Patientinnen und Patienten [2]. In der entsprechenden Dossierbewertung wurden die ermittelten Patientenzahlen ebenfalls als unsicher bewertet [4].

Die nun etwas höhere Anzahl mit einer Spanne von 91 bis 1364 Patientinnen und Patienten begründet sich durch eine Extrapolation der Patientenzahl mit EGPA in Schritt 1 ins Jahr 2024. Da der pU keine aktuelleren und geeigneteren Datenquellen (z. B. eine aktuellere GKV-Routinedatenanalyse) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA vorlegt, gelten die bereits in der Dossierbewertung zu Mepolizumab [4] beschriebenen Unsicherheiten weiterhin.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit EGPA in den nächsten Jahren zunimmt. Der pU berechnet, ausgehend von den Patientinnen und Patienten mit EGPA in Deutschland im Jahr 2024 (4259 bis 4553), anhand der jährlichen Wachstumsrate von 6,36 % aus Schritt 1 die Anzahl der prävalenten (5800 bis 6200) und inzidenten (594 bis 696) Patientinnen und Patienten bis zum Jahr 2029.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Benralizumab	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA, davon	91–1364	Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Patientenzahlen auf die Herleitung der Zielpopulation in der Dossierbewertung zu Mepolizumab [4] und extrapoliert zusätzlich die Angaben zur Prävalenz auf das Jahr 2024. In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Es ist davon auszugehen, dass auch Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in der GKV-Zielpopulation enthalten sind. Angaben zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten an der GKV-Zielpopulation lassen sich Modul 3 A jedoch nicht entnehmen.
	mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation (Fragestellung 1)	0 ^b	
	ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation (Fragestellung 2)	91–1364	
<p>a. Angaben des pU b. Benralizumab kommt laut pU für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 derzeit nicht infrage. EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Benralizumab als Add-on-Therapie die folgenden zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Therapie (Fragestellung 1):
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden
- Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Therapie (Fragestellung 2):
 - Mepolizumab

Für Fragestellung 1 stellt der Einsatz von Cyclophosphamid und Rituximab als Add-on-Therapie zu Glukokortikoiden gemäß Angaben des G-BA eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Da der pU davon ausgeht, dass Benralizumab für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 derzeit nicht infrage kommt, macht der pU in Modul 3 A keine Angaben zu den Kosten der Therapien für diese Fragestellung.

Für die Fragestellung 2 macht der pU Angaben zu einer Therapie mit Benralizumab und Mepolizumab.

Der pU gibt an, dass die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten einer Therapie mit Glukokortikoiden patientenindividuell unterschiedlich sind, sodass die Angaben des pU zur Glukokortikoid-Therapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5 nicht weiter dargestellt und kommentiert werden. Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten je Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination möglich gewesen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Benralizumab und Mepolizumab entsprechen den Fachinformationen [1,9].

Da in den Fachinformationen [1,9] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde

gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,9].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Benralizumab und Mepolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass den Fachinformationen von Benralizumab und Mepolizumab [1,9] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Hierbei berücksichtigt der pU bei Mepolizumab nur die jeweilige Darreichungsform Fertigspritze bzw. -pen. Für Mepolizumab in der Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen allerdings Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an [10].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Benralizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 31 963,36 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Für Mepolizumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 48 488,96 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind für die Darreichungsform Fertigspritze bzw. -pen plausibel, da hierbei keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen zusätzliche Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Benralizumab + Glukokortikoide ^b	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit bzw. ohne organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation (Fragestellung 1 und 2) ^c	31 963,36	0	0	31 963,36	Die Angaben des pU zu den Kosten von Benralizumab sind plausibel.
		patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid ^{d, e} Rituximab ^{d, e} Mepolizumab ^f	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation (Fragestellung 1)	k. A.	k. A.	k. A.		Da der pU davon ausgeht, dass Benralizumab für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 derzeit nicht infrage kommt, macht der pU in Modul 3 A keine Angaben zu den Kosten der Therapien für diese Fragestellung.
		k. A.	k. A.	k. A.		
		k. A.	k. A.	k. A.		
Mepolizumab + Glukokortikoide ^b	Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation (Fragestellung 2)	48 488,96	0	0	48 488,96	Die Angaben des pU zu den Kosten von Mepolizumab sind plausibel für die Darreichungsform Fertigspritze bzw. -pen. Für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen zusätzlich Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an.
		patientenindividuell unterschiedlich				

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Der pU wählt die Wirkstoffe Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison. c. Der pU betrachtet nur Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation (Fragestellung 2). d. zur Remissionsinduktion, in Kombination mit Glukokortikoiden e. zulassungsüberschreitende Anwendung f. zum Remissionserhalt, in Kombination mit Glukokortikoiden</p> <p>EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Benralizumab.

Der pU gibt an, dass laut Fachinformation [1] keine besonderen Kontraindikationen für eine Anwendung von Benralizumab bestehen. Es könne angenommen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle Patientinnen und Patienten mit dem Wirkstoff behandelt werden würden, da auch andere Behandlungsoptionen (z. B. Mepolizumab) für diese Zielpopulation in Frage kämen. Der pU weist darauf hin, dass zurzeit keine Daten bezüglich Patientenpräferenzen zu Benralizumab vorlägen. Er nimmt aber an, dass hinsichtlich der Applikationsform alle 4 Wochen eine einzelne subkutane Injektion Benralizumab im Vergleich zu 3 subkutanen Injektionen Mepolizumab bevorzugt werden würde.

Laut pU existieren keine Daten zu Therapieabbrüchen von Benralizumab aus dem Versorgungsalltag. Daher zieht er die Therapieabbruchrate in der Zulassungsstudie zu Benralizumab (MANDARA) heran, welche jedoch nur eingeschränkt auf den realen Versorgungsalltag übertragbar wäre. Der pU geht davon aus, dass die Versorgung überwiegend im ambulanten Sektor erfolgt. Zudem lägen für eine Therapie mit Benralizumab für Patientinnen und Patienten mit EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation derzeit keine Empfehlungen vor.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Fachinformation Fasentra (Stand: Oktober 2024). 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5430/2022-05-19_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-747_BAnz.pdf.
3. GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Mepolizumab (Nucala) - Modul 3 B. 2021.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5309/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Mepolizumab_D-747.pdf.
5. Solans-Laqué R, Fraile G, Castillo MJ et al. SAT0288 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA): Clinical Features and Outcome in A Large Serie of Spanish Patients. Ann Rheum Dis 2014; 73(Suppl 2): 697-698. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.4714>.
6. Pavone L, Grasselli C, Chierici E et al. Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. J Rheumatol 2006; 33(7): 1299-1306.
7. Holle JU, Kubacki T, Aries P et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV). 2024.
8. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764>.
9. GlaxoSmithKline Trading Services. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze (Stand: Juni 2024). 2024.
10. GSK. Fachinformation Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 06.2024 [Zugriff: 30.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.