

Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

2. Addendum zum Projekt A24-113
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 15 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: G25-15

Version: 1.0

Stand: 23.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1983

DOI: 10.60584/G25-15

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – 2. Addendum zum Projekt A24-113

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.04.2025

Interne Projektnummer

G25-15

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G25-15>

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); 2. Addendum zum Projekt A24-113 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-15>.

Schlagwörter

Benralizumab, Churg-Strauss-Syndrom, Nutzenbewertung, NCT04157348, Epidemiologie

Keywords

Benralizumab, Churg-Strauss Syndrome, Benefit Assessment, NCT04157348, Epidemiology

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.1 Darstellung des Sachverhalts	2
2.2 Möglichkeiten zur Aufteilung der Zielpopulation auf die vorgegebenen Fragestellungen.....	3
2.3 Fazit	6
3 Literatur	7

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCA	Anti-Neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
FFS	Five-Factor-Scale (5-Faktor-Skala)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VDI	Vasculitis Damage Index

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.04.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-113 (Benralizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Benralizumab wird unter anderem gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA angewendet [2].

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)

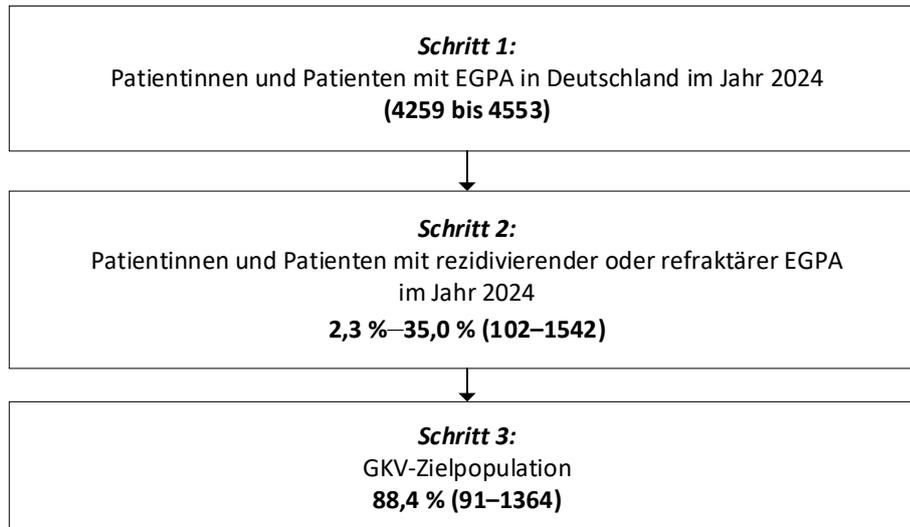
Der G-BA hat das IQWiG mit der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation (Fragestellung 1) beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie über die Kosten der Therapie für die GKV beschließt der G-BA.

2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

2.1 Darstellung des Sachverhalts

Wie in der Dossierbewertung dargestellt [1] schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind. Der pU hat keine Aufteilung der Zielpopulation auf die beiden vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen vorgenommen.



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

In der Ausgangsbasis (Schritt 1) greift der pU insbesondere auf eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) zurück, die im Verfahren zu Mepolizumab aus dem Jahr 2021 von einem anderen pU vorgelegt wurde [3,4]. Die Prävalenz wurde in dieser Analyse auf Grundlage von stationären Haupt- und Nebendiagnosen sowie von ambulanten Diagnosen in Kombination mit Verschreibungen (Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Rituximab, Leflunomid, Mycophenolsäure, Methotrexat oder Azathioprin) erhoben.

In Schritt 2 bezieht sich der pU ebenfalls auf das Dossier zu Mepolizumab [3,4] und verwendet für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA die dort beschriebene Spanne auf Grundlage von Angaben in der Literatur.

2.2 Möglichkeiten zur Aufteilung der Zielpopulation auf die vorgegebenen Fragestellungen

Vorgehensweise

Es wurde zunächst in den im Rahmen des aktuellen Verfahrens eingereichten Quellen sowie in öffentlich verfügbaren Quellen, die im Rahmen des Verfahrens zu Mepolizumab eingereicht wurden, nach Angaben zum Anteil der Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation recherchiert. Des Weiteren wurde geprüft, ob eine Annäherung über alternative Operationalisierungen möglich ist. Hierbei wurde der Vasculitis Damage Index (VDI), die Five-Factor-Scale (FFS), die Hospitalisierungsrate sowie Verordnungen von Cyclophosphamid betrachtet.

Ergebnisse

Angaben in der Analyse von GKV-Abrechnungsdaten des InGef

Die im Modul 3 vorliegende Routinedatenanalyse wurde nicht für das vorliegende Verfahren von Benralizumab, sondern von einem anderen pU für das Verfahren zu Mepolizumab beauftragt. Der pU des aktuellen Verfahrens greift somit auf öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Analyse zurück. In der Ausgangsbasis im Verfahren von Mepolizumab [3,4] wurden Patientinnen und Patienten mit EGPA berücksichtigt, die stationär oder ambulant behandelt werden, ohne dass Informationen dazu vorliegen, zu welchem Anteil eine ambulante bzw. stationäre Behandlung erfolgt ist. Angaben zum Anteil der Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation lassen sich der Routinedatenanalyse nicht entnehmen.

Angaben in Leitlinien

Angaben zum Anteil der Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation lassen sich Leitlinien [5-10] nicht entnehmen.

Angaben zum VDI

Wie in der Nutzenbewertung von Benralizumab [1] dargestellt, ist der VDI ein Instrument zur Messung von Organschäden bei Patientinnen und Patienten mit systemischen Vaskulitiden. 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. 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 Gehörverlust als weniger schwer einzuordnen sind.

Insgesamt wird der VDI deshalb als ungeeignet angesehen, Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation mit hinreichender Sicherheit von denjenigen ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation abzugrenzen.

Angaben zur FFS

Bei der FFS handelt es sich um eine Skala zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei EGPA, die zur prognostischen Einschätzung herangezogen wird [8]. In der Version aus dem Jahr 1996 wird jeweils 1 Punkt vergeben, wenn eine Beteiligung des Herzens, des Gastrointestinaltrakts oder des ZNS vorliegt oder eine Proteinurie > 1 g/24 Stunden bzw. ein erhöhtes Creatinin > 140 μ mol/l gemessen wird. In der Version aus dem Jahr 2011 werden die 5 Faktoren Alter > 65 Jahre, Vorliegen einer symptomatischen Herzinsuffizienz, schwere gastro-intestinale Beteiligung, Niereninsuffizienz (Creatinin > 150 μ mol/l sowie die Abwesenheit von Ohren-, Nasen- oder Halssymptomen aufgeführt [11].

In dem systematischen Literaturreview von Dolin et al. (2025) [12] wurden insgesamt 7 Studien zur FFS bei EGPA identifiziert. Allerdings werden in einigen Studien nur mittlere Scores berichtet oder es bleibt teilweise unklar, welche Version der FFS in einzelnen Studien verwendet wurde. Andere Studien wurden nur an chinesischen Patientinnen und Patienten durchgeführt, beziehen sich nur auf verhältnismäßig wenige Patientinnen und Patienten oder nicht auf Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA. Die Studien, in denen sich Angaben zur Verteilung der Patientinnen und Patienten im Hinblick auf den FFS finden, betrachten zudem unterschiedliche Kategorien (z. B. FFS ≥ 1 versus FFS = 1 bzw. 2).

Insgesamt bleibt unklar, in wieweit ein Score ≥ 1 auf der FFS einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation der EGPA entspricht, zumal sich ein Score von 2 auf der revidierten Skala aus dem Jahr 2011 bereits durch ein höheres Alter und die Abwesenheit von Ohren-, Nasen- oder Halssymptomen ergeben kann. Zudem konnten keine Studien identifiziert werden, denen sich verlässliche Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA und Angaben zum FFS-Score entnehmen lassen. Deshalb wird der FFS nicht zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation auf die Fragestellungen herangezogen.

Aufteilung auf Grundlage von Angaben zu Hospitalisierungen

Es ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation im stationären Kontext behandelt werden. Allerdings lässt sich, wie bereits dargestellt, der Anteil der stationär behandelten Patientinnen und Patienten der in Schritt 1 zugrunde gelegten Auswertung nicht entnehmen. Darüber hinaus bleibt unklar, zu welchem Anteil es sich bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit EGPA um diejenigen mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation handelt.

Angaben zu Verordnungen von Cyclophosphamid

Laut Leitlinien [5-10] wird der Wirkstoff Cyclophosphamid in der Regel im Rahmen einer Therapie einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation der EGPA angewendet. Allerdings konnten in diesen Quellen keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA und mit einer Therapie mit Cyclophosphamid identifiziert werden.

Einem Kongressbeitrag von Hellmich et al (2022) [13], der sich auf dieselbe Routinedatenanalyse zu beziehen scheint, die auch im Verfahren von Mepolizumab vorgelegt wurde, lässt sich entnehmen, dass in der Routinedatenanalyse keine Verordnungen von Cyclophosphamid beobachtet werden konnten. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass bei stationären Diagnosen, die ebenfalls berücksichtigt wurden, Verordnungen in der Regel nicht separat codiert werden.

Im Verfahren zu Mepolizumab [4] hat der pU für die Ermittlung von Anteilswerten für Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA 2 Literaturquellen herangezogen: In der retrospektiven Längsschnitt-Studie von Solans-Laqué aus Spanien [14] waren Patientinnen und Patienten mit einem Durchschnittsalter von $52,5 \pm 16,1$ Jahren eingeschlossen, die zwischen Januar 1995 und Dezember 2012 in 19 Krankenhäusern in Spanien mit Anti-Neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper(ANCA)-assoziierter Vaskulitis ($n = 405$) diagnostiziert wurden. Davon wiesen 87 Patientinnen und Patienten eine EGPA auf. Die Nachbeobachtungszeit betrug $82,5 \pm 75,3$ Monate. Insgesamt erhielten 65,5 % der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Cyclophosphamid (i. v oder oral), wobei unklar bleibt, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGPA und einer Therapie mit Cyclophosphamid ist.

In der retrospektiven Studie von Pavone et al. (2006) [15] 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 im durchschnittlichen Alter von 49 Jahren (Spanne von 18 bis 70 Jahre). 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 Eosinophilen wurden nicht dazugezählt. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit Cyclophosphamid lassen sich der Studie nicht entnehmen.

Der Studie von Bell et al (2021) [16] an 2226 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter EGPA lassen sich Anteilswerte von rund 2 % bis 5 % mit einer Therapie mit Cyclophosphamid entnehmen. Bei der Studie handelt es sich um die Auswertung von Routinedaten aus dem amerikanischen Versorgungskontext aus dem Zeitraum von 2008 bis 2017. Einbezogen wurden Patientinnen und Patienten mit EGPA und mit einem Krankenhausaufenthalt aufgrund von unterschiedlichen Diagnosen (u. a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, Meningitis). Darüber hinaus wurde von einer rezidivierten EGPA ausgegangen, wenn mindestens 1 von 7 Kriterien (darunter u. a. eine stationäre Diagnose einer allergischen Rhinitis) erfüllt war.

Insgesamt sind die Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA und mit einer Therapie mit Cyclophosphamid sehr heterogen und scheinen von der Definition einer rezidivierenden oder refraktären EGPA sowie vom betrachteten Versorgungskontext abhängig zu sein. Eine Übertragbarkeit der Anteilswerte auf die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation von Benralizumab sowie den deutschen Versorgungskontext ist deshalb nicht mit hinreichender Sicherheit gegeben.

2.3 Fazit

Der pU hat für Fragestellung 1 (Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation) eine Anzahl von 0 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation angeben. Wie bereits in der Dossierbewertung dargestellt [3,4], können allerdings auch Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation in Fragestellung 1 enthalten sein, da in der Routinedatenanalyse zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit EGPA in Deutschland (Schritt 1) auch stationäre Behandlungsfälle berücksichtigt wurden. Zudem wurde der Anteil der rezidivierenden oder refraktären Patientinnen und Patienten mit EGPA (Schritt 2) auch an Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern ermittelt.

Den zur Verfügung stehenden Quellen konnten keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 entnommen werden. Alternative Operationalisierungen zur Aufteilung der Zielpopulation wurden geprüft. Hierbei konnte allerdings kein Kriterium identifiziert werden, dass eine Aufteilung der Zielpopulation mit hinreichender Sicherheit ermöglicht.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-113>.
2. AstraZeneca. Fachinformation Fasentra (Stand: Oktober 2024). 2024.
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. Holle JU, Kubacki T, Aries P et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV). 2024.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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.
9. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2017; 76(3): 77-104. <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0394-1>.
10. 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>.
11. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(1): 19-27. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318205a4c6>.

12. Dolin P, Lucas S, Gamble A et al. Systematic literature review and meta-analysis of the epidemiology and clinical burden of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol* 2025; 00: 1-10. <https://doi.org/10.1093/mr/roaf014>.
13. Hellmich B. Epidemiology of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) and Hypereosinophilic Syndrome (HES) in Germany: A Claims Database Study [online]. 2022. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/epidemiology-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-egpa-and-hypereosinophilic-syndrome-hes-in-germany-a-claims-database-study/>.
14. Solans-Laqué R, Fraile G, Castillo MJ et al. SAT0288 Eosinophilic Granulomatosis with Poliangiitis (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>.
15. 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.
16. Bell CF, Blauer-Peterson C, Mao J. Burden of illness and costs associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a managed care database in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27(9): 1249-1259. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.21002>.