



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Benralizumab (D-1120)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. April 2025  
von 10:00 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Shekarriz

Herr Dr. Heisser

Frau Zügel

Herr Ritter

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)**:

Herr Prof. Dr. Venhoff

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

Frau Kommeter

Herr Lukas

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beginnen heute mit einem neuen Anwendungsgebiet von Benralizumab, hier konkret EGPA. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen, damit das entsprechend dokumentiert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Dr. Shekarriz, Herr Dr. Heisser, Frau Zügel und Herr Ritter, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie Herr Professor Dr. Venhoff, für GlaxoSmithKline Frau Kommeter und Herr Lukas sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, kurz einzuführen und seine Bemerkungen insbesondere zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung abzugeben. Wer macht das für den pU?

**Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Dr. Shekarriz, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit zur Einführung. Wir sind heute vertreten mit Frau Zügel aus der Medizin, Herr Dr. Heisser ist für die Daten zuständig, und Herr Ritter und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung. Ich möchte in meinen einführenden Worten auf drei Punkte eingehen: Zunächst möchte ich einleitend einige Punkte zum Krankheitsbild der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis, kurz EGPA genannt, sowie zu den Ergebnissen der Zulassungsstudie MANDARA vortragen. Dann möchte ich auf den aus unserer Sicht sehr maßgeblichen Punkt des IQWiG eingehen, dass weder der Endpunkt Steroidfreiheit noch die steroidfreie Remission zur Nutzenbewertung herangezogen werden können, und zum Abschluss gehe ich noch auf die von uns im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Analysen der anhaltenden steroidfreien Remission bis zum Studienende und die kumulativen OCS-Dosen über die gesamte Studiendauer ein.

Die EGPA ist eine seltene immunvermittelte Erkrankung, die sich durch Asthma im Erwachsenenalter, Blut- und Gewebseosinophilie mit Organbeteiligung sowie einer Vaskulitis der kleinen Gefäße kennzeichnet. Wir sind hier in einem Orphan-Disease-Setting bei einer chronischen Krankheit, die mit sehr unterschiedlichen Manifestationen einhergeht und oft eine langjährige Odyssee der Diagnostik und Therapie und unterschiedliche Krankheitsverläufe für die Patientinnen und Patienten bedeutet. Besonders wichtig als Therapieziel sind die Kontrolle der Krankheit, also das Erreichen einer anhaltenden Abwesenheit der Krankheitsaktivität, und ein möglichst schonender Umgang mit Glucocorticoiden. Diese sind zwar sehr effektiv, haben aber bei langfristiger Gabe vielseitige, therapiebedingte Nebenwirkungen, die es zu vermeiden gilt. Das ist Konsens und gilt indikationsübergreifend.

Benralizumab ist wie Mepolizumab ein Antikörper gegen IL-5, das allerdings gezielt den IL-5-Rezeptor blockiert und damit die Eosinophilen, die bei dieser Erkrankung eine zentrale Rolle spielen, noch umfassender verringert, wie es zum Beispiel in der MANDARA-Studie gezeigt werden konnte.

Benralizumab ist der zweite Wirkstoff nach Mepolizumab, der speziell für Patienten untersucht wurde, die einen rezidivierenden oder refraktären Verlauf der EGPA haben. Untersucht wurde in der Zulassungsstudie MANDARA sowie in der Zulassungsstudie für Mepolizumab, die MIRRA-Studie, keine Erstmanifestation. Organ- oder lebensbedrohende Manifestationen zu Studienbeginn wurden aber explizit ausgeschlossen, was den Empfehlungen zum Einsatz von Mepolizumab gemäß den Leitlinien entspricht. Obwohl es sich hier um eine seltene Erkrankung handelt, wurde die hochqualitative doppelblinde Head-to-Head-Studie MANDARA durchgeführt.

In der MANDARA wurden 140 Patientinnen und Patienten rekrutiert, die entweder Mepolizumab oder Benralizumab über ein Jahr in der Randomisierung erhielten. Das primäre Studienziel war die Nichtunterlegenheit im Endpunkt der steroidsparenden Remission, das heißt, einem Krankheitsaktivitätsscore, dem Birmingham Vasculitis Activity Score von 0, sowie eine tägliche OCS-Dosis von nicht mehr als 4 Milligramm. Es konnte im Sinne des Studienziels gezeigt werden, dass Benralizumab im Endpunkt der steroidsparenden Remission zu einem vergleichbaren Therapieerfolg wie Mepolizumab führt.

Darüber hinaus gibt es noch das Therapieziel, Steroide möglichst vollständig und anhaltend auszuschleichen. Damit sind wir schon bei dem zweiten und einem wesentlichen Punkt, nämlich der Patientenrelevanz des Endpunktes der steroidfreien Remission. Das IQWiG hat in seiner Bewertung nur die Cushing-Schwelle von 7,5 Milligramm anerkannt. Wir sind der Meinung, dass auch eine steroidfreie Remission patientenrelevant ist und für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte. So beschreibt der konkretisierende Therapiealgorithmus der S3-Leitlinie der DGRh das Erreichen von 7,5 Milligramm als erstes Therapieziel. Nach dem Erreichen der Remission soll aber eine weitere Reduktion auf unter 5 Milligramm oder ein komplettes Ausschleichen erreicht werden.

Im Dossier haben wir die steroidfreie Remission zu Woche 36 und 48 dargestellt und sehen unter Benralizumab statistisch signifikante Vorteile. Hier sehen wir, dass sich der Anteil der Patientinnen und Patienten unter Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab signifikant verdoppelt. Des Weiteren sehen wir einen signifikanten Vorteil in der Steroidfreiheit, die patientenindividuell auch ungeachtet der Krankheitsaktivität in der klinischen Praxis vereinbart werden kann. Hier sehen wir zu Studienende 70 Prozent mehr Patienten, die das unter Benralizumab erreichen. So waren zum Studienende 41 Prozent unter Benralizumab steroidfrei versus 26 Prozent unter Mepolizumab.

Basierend auf diesem bisher nicht erreichten Therapieerfolg leiten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Dass diese Steroidfreiheit patientenrelevant ist, wird deutlich, wenn man sich die Risiken einer OCS-Therapie über einen langen Zeitraum auch in geringer Dosierung anschaut. Es bestehen erhöhte Risiken glukocorticoidbedingter Schäden, beispielsweise in Form von Infektionen, Osteoporose, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Nebennierenrinden-Insuffizienzen. Der Aspekt dieser Kumulation auch unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 Milligramm ist mittlerweile für unterschiedliche Indikationen wie Asthma, aber auch konkret für die ANCA-assoziierte Vaskulitis belegt.

Damit komme ich zum dritten und letzten Punkt: Mit unserer Stellungnahme haben wir noch Daten nachgereicht, mit denen wir nachweisen konnten, dass der Effekt unter Benralizumab bezogen auf die steroidfreie Remission ab Woche 36 anhaltend ist. Hier sehen wir signifikante Vorteile unter Benralizumab in der anhaltenden steroidfreien Remission bis zum Studienende, das heißt 16 Wochen durchgehend ohne Krankheitsaktivität und ohne OCS. In diesem Therapieerfolg hat sich der Anteil der Patientinnen und Patienten unter Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab signifikant mehr als verdoppelt.

Unterstützend dazu haben wir die kumulativen OCS dargelegt. Hier zeigt sich ab Woche 24, dass bei Mepolizumab die kumulativen Dosen, insbesondere in den Niedrigdosisperzentilen zum Beispiel im 25. Perzentil doppelt so hoch und im 10. Perzentil sogar um den Faktor 5 höher sind. Benralizumab zeigt also im Direktvergleich gegenüber dem Therapiestandard Mepolizumab nicht nur eine potente Alternative für die anhaltende Krankheitskontrolle mit einem sehr guten Sicherheitsprofil, sondern auch Vorteile in der Steroidreduktion und statistisch signifikante Vorteile in der vollständigen Steroidfreiheit und damit eine sehr effektive Vermeidung von kumulativen glucocorticoidbedingten Nebenwirkungen für diese chronische Krankheit. Basierend auf diesen patientenrelevanten Vorteilen sehen wir für Benralizumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank. Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Shekarriz, für diese Einführung. Meine erste Frage geht anknüpfend an das, was Sie vorgetragen haben, an Herrn Professor Venhoff. Herr Venhoff, Frau Shekarriz hat gerade über die Therapieziele gesprochen. Mich würde zum einen interessieren, was die primären Therapieziele der Behandlung aus Sicht des Klinikers sind. Teilen Sie das, was Frau Shekarriz unter Berufung auch auf die S3-Leitlinie gesagt hat?

Zweiter Teil: Die Zulassung umfasst formal die Behandlung von Personen mit EGPA mit und ohne organgefährdende bzw. lebensbedrohliche Manifestationen. Was ist der aktuelle Behandlungsstandard für diese Personen, vor allem dann, wenn sie ein Rezidiv erleiden oder wenn es refraktäre Verläufe gibt, damit wir da eine gewisse Vorstellung haben? Vielleicht können Sie uns einmal updaten, Herr Venhoff.

**Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Das mache ich sehr gern. – In großen Teilen gehe ich mit dem mit, was wir gerade von Frau Dr. Shekarriz gehört haben. In der täglichen Praxis ist es so, dass sich durch die Neuzulassung überhaupt von Biologika – und das war mit Pembrolizumab das erste Mal in der EGPA – der Umgang in der Therapie bei diesen Patienten dramatisch geändert hat, dementsprechend auch die Zielsetzungen. Das wird mit der MANDARA-Studie unterstützt, die wir in der neuen Leitlinie noch nicht vollumfänglich berücksichtigen konnten, weil die Publikation nach Abschluss der Literaturrecherche stattfand. Aber auch diese zweite Studie unterstützt das aktuelle Vorgehen, weil wir einfach Evidenz bekommen haben, die wir vorher nicht hatten.

Das ist einmal der Einsatz von zugelassenen Biologika überhaupt über das Rituximab, das Off-Label auch in den Leitlinien vorkommt, wie Sie wissen, und darüber hinaus auch die Zielsetzung, die mittlerweile anders ist. Das Ziel bei der EGPA ist schon immer die ausreichende Krankheitskontrolle gewesen. Das hieß, die Patienten sollten keine krankheitsassoziierten Symptome mehr aufweisen, und wir wollten möglichst Parameter, die für Krankheitsaktivität im Labor vorkommen, kontrollieren. Das sind bei der EGPA in erster Linie die eosinophilen Granulozyten. Das war aber mit den früheren therapeutischen Maßnahmen nur bedingt möglich und hat sich durch den Einsatz IL-5-gerichteter Therapien dramatisch geändert.

Das hat jetzt zur Folge, dass wir zum einen sagen, die Definition der Remission ändert sich. Wir gehen wesentlich strenger mit dem Ziel hinein, was die Steroide angeht. Das Ziel, das in der nächsten Leitlinie formuliert werden würde, wäre die steroidfreie Remission. Wir hatten die 7,5 Milligramm orientiert an der Cushing-Schwelle und wissen – das wurde eben sehr schön dargelegt – aus vielen anderen Indikationen und auch aus den ANCA-assoziierten Vaskulitiden, dass die Kumulativdosis bei den steroid-assoziierten Nebenwirkungen eine große Rolle spielt. Durch diese neuen Biologikatherapien sind wir mittlerweile in der Lage, diese durch kontinuierlich geringere und möglichst keine Einnahme von Steroiden effektiv zu senken.

Somit verschieben sich ein wenig die Ziele. Wir sind immer häufiger in der Lage, eine Krankheitskontrolle zu erreichen, und setzen uns dann die Ziele höher. Deshalb ist die aktuelle

Leitlinie mit den 7,5 schon nahezu veraltet. Es wurde gerade betont, wir wollen weiter herunter, und das Ziel ist null. Das war vorher nur evidenzbasiert wenig gut möglich und ist jetzt erst durch MIRRA und MANDARA überhaupt in den Fokus gerückt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Venhoff. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke oder der Patientenvertretung? – Ich habe als erstes Frau Preukschat vom IQWiG und danach Frau Witt vom GKV-Spitzenverband. Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Ich würde gerne noch einmal unsere Argumentation aus der Dossierbewertung darlegen, weil ich glaube, dass hier einige Missverständnisse bestehen. Wir haben insgesamt die Situation, dass wir für die Bewertung sehr viele verschiedene Auswertungen, Operationalisierungen der Remission vorliegen haben. Das ist unter Multiplizitätsgesichtspunkten erst einmal als sehr problematisch einzuschätzen. Das heißt, wir hatten in Modul 4 drei verschiedene Remissionsdefinitionen, alle mit dem Birmingham-Score gleich 0 und dann jeweils OCS-Schwellenwerte 7,5, 4 und Post hoc dann auch 0, das heißt die steroidfreie Remission. Für diese drei verschiedenen Remissionsdefinitionen hatten wir drei verschiedene Analysezeitpunkte vorliegen: Woche 46 und 48 die erste, Woche 52 und dann auch Woche 24 durchgehend bis 52. Wir hatten also drei mal drei gleich neun Auswertungen für die Remission vorliegen, wovon sich im Dossier letztlich nur in einer ein signifikanter Effekt zeigte, nämlich in der steroidfreien Remission zu den Zeitpunkten 36 und 48.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in der Stellungnahme nun noch zwei weitere Auswertungen zur anhaltenden steroidfreien Remission nachgereicht, das heißt durchgehend von Woche 36 bis 48 bzw. 36 bis 52. In beiden zeigt sich ein signifikanter Effekt. Also haben wir nun insgesamt drei signifikante Effekte in elf Remissionsauswertungen. Wir halten es aus inhaltlicher Sicht, aus Multiplizitätssicht insgesamt für sinnvoll, sich hier für eine Remissionsdefinition zu entscheiden, und wir haben uns für die mit dem Schwellenwert OCS kleiner 7,5 entschieden, wie sie derzeit noch sowohl in der EULAR- als auch in der S3-Leitlinie steht.

Damit sagen wir nicht, dass es nicht sinnvoll ist, OCS weiter bis auf die vollständige Steroidfreiheit auszuschleichen, dass das nicht patientenrelevant ist. Es ist natürlich ein Erfolg, dass jetzt diese steroidfreie Remission erstmals erreichbar ist. Wir glauben aber, dass wir für die Nutzenbewertung schauen müssen, was hier die prädefinierten Endpunkte waren. Da haben wir uns, auch vor dem Hintergrund der Vielzahl der Analysen, für diese Remissionsdefinition mit dem Schwellenwert 7,5 entschieden. Das ist Punkt 1.

Vielleicht noch kurz zur Steroidfreiheit: Wenn wir jetzt schon die Steroidreduktion oder die Steroidfreiheit im Rahmen der Remissionsdefinition betrachten, und ich habe gerade beschrieben, wie viele Auswertung wir hatten, glauben wir, macht es keinen Sinn, sich ergänzend noch einmal die Steroidfreiheit oder Steroidreduktion als eigenen Endpunkt anzuschauen. – Das grundsätzlich zu den verschiedenen Endpunkt-Operationalisierungen.

Wenn man aber die Haltung vertritt, wie sie der pharmazeutische Unternehmer vertritt und wie wir das auch von den Fachgesellschaften in der Stellungnahme wahrgenommen haben, dass man die steroidfreie Remission zusätzlich betrachten möchte, dann muss man aus unserer Sicht geeignete Zeitpunkte auswählen, an denen eine steroidfreie Remission für alle Patienten überhaupt realistisch erreichbar war. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert in seiner Stellungnahme, dass die Auswertungen zu Woche 24 nicht aussagekräftig sind, weil dort wegen des Taperings hoher OCS-Anfangsdosen die Steroidfreiheit noch nicht für alle Patienten erreichbar war. Aus unserer Sicht ist absolut unklar, ob diese Argumentation nicht auch auf den Zeitpunkt Woche 36 zutrifft.

Diesbezüglich hätte ich noch einige Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer; denn wir schätzen von einer Publikation, dass circa 20 Prozent zu Baseline eine OCS-Dosis über 15 hatten und damit nach dem Tapering-Schema aus dem Studienprotokoll eine steroidfreie

Remission zur Woche 36 nicht erreichen konnten. Uns fehlen genaue Angaben dazu, für welche Patienten eine steroidfreie Remission zur Woche 36 überhaupt erreichbar war; denn das sind die Auswertungen, in denen wir die signifikanten Effekte sehen und bei wie vielen Patienten von vornherein ein längeres Ausschleichtschemata, Tapering-Schema, vereinbart wurde. Dazu wäre eine Grafik zum Anteil der Patienten mit steroidfreier Remission im Zeitverlauf hilfreich, wie wir sie auch für diese anderen Response-Definitionen haben.

Fragen wirft aus unserer Sicht auch auf, dass wir, wenn wir das Studienende Woche 52 anschauen, wo aus unserer Sicht aussagekräftige Auswertungen zur steroidfreien Remission vorliegen, dort keinen signifikanten Effekt mehr sehen. Da wäre die Frage, wie sich der pharmazeutische Unternehmer das erklärt. Das heißt, mehrere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer dazu: Ist die steroidfreie Remission zur Woche 36 erreichbar? Kann er uns dazu weitere Angaben liefern? Wie erklärt er sich, dass wir zu Woche 52 keinen signifikanten Effekt mehr zum Vorteil der Intervention sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön, Frau Preukschat. – Wer möchte für den pU beginnen? – Herr Heiser.

**Herr Dr. Heisser (AstraZeneca):** Das war jetzt eine ganze Reihe von Punkten. Vielen Dank zunächst dafür. Vielleicht der Reihe nach: Sie haben mit der Multiplizität der Endpunkte begonnen. Aus unserer Sicht spiegelt das im Endeffekt die Vorgehensweise in der Praxis wider, dass man zuerst versucht, auf 7,5 oder unter 7,5 und danach unter 4 zu gehen. Das stimmt. Das ist zutreffend. Das haben wir uns zusätzlich angeschaut, dass man noch auf 0 geht. Das war in diesem Sinne nicht prädefiniert. Prädefiniert waren hingegen sehr wohl sowohl das Instrument der BVAS als auch OCS-prädefinierte Erhebungen gewesen. Die Kombination der beiden war in den primären Endpunkten auch prädefiniert. Wir haben schon gehört, dass die Auswertung an sich von höchster klinischer Relevanz ist. Deshalb finden wir es sehr sachgerecht, das heranzuziehen. – Zunächst so viel dazu.

Zu den weiteren Fragen vielleicht das Letzte zuerst: Sie haben auf das Studienende abgezielt. Da würden wir aus unserer Wahrnehmung argumentieren, dass die anhaltende Remission relevant ist. Einen singulären Zeitpunkt anzuschauen, ist aus unserer Sicht nicht das, was man hier tun sollte. Wir haben uns vor allem den Zeitraum angeschaut, der für die primäre Endpunktdefinition herangezogen wurde. Das waren zwölf Wochen vor letzter Dosis, deshalb Woche 36 bis 48. Wir finden, dass zwölf Wochen ein sehr robustes Kriterium sind. Das haben wir mit der Stellungnahme noch einmal getestet und es zwischen dem Ende erweitert. Da haben wir sogar 16 Wochen.

Konkret haben Sie in Ihrer Nutzbewertung die Wochen 24 bis 52 angeschaut. Das ist noch konservativer und wäre noch schöner. Wir sehen da sogar schon einen Vorteil. Da haben wir einen dreimal so hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit steroidfreier Remission. Allerdings ist der Sachverhalt – das haben Sie angesprochen –, so, dass man – – Es hängt damit zusammen, dass die Patienten schon krank sind, wenn sie in die Studie kommen. Wir haben vor allem hohe OCS-Dosen im Mittel über 10, und die Patienten sind schon, ich meine, im Mittel fünf Jahre an der Krankheit erkrankt und haben teilweise eine BVAS größer null. Wir hatten das so verstanden, dass es in diesem Kollektiv schwierig erwartbar wäre, dass so schnell auf null getapert würde, sogar wenn das der Algorithmus formal vorgeben könnte.

Wir haben diesen Tapering-Algorithmus in der Studie. Das ist eine Ideal-Maximal-Vorgabe, die, wenn man das maximale Therapieziel der steroidfreien Remission ansieht, für viele Patienten gar nicht erwartbar wäre. Das heißt, wenn wir irgendwie versuchen, das zu konkretisieren, wie viele das hätten erreichen können, dann wäre das wahrscheinlich auch nicht sachgerecht, weil es sich patientenindividuell wieder anders verhalten kann, konkret vor allem bei den Patientinnen und Patienten mit einem BVAS größer null. Es steht im Tapering-Algorithmus, dass individuell getapert werden soll. – Ich hoffe, ich konnte Ihnen soweit weiterhelfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Heisser. – Herr Professor Venhoff, haben Sie Ergänzungen? Können Sie dazu etwas sagen? Sonst würde ich Frau Preukschat die Gelegenheit zur Nachfrage geben.

**Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh):** Nur der Aspekt, dass der Großteil der Patienten in beiden Studien, MIRRA und MANDARA, oft über viele Jahre schon auf Steroiden war und refraktär über die Definition, dass man für eine adäquate Krankheitskontrolle entweder zu viel Steroid brauchte oder nicht unter die 7,5 kam. Das macht auch etwas mit den Patienten, dass da doch eine gewisse Langzeitbeziehung zu dieser Substanzgruppe, zu den Glucocorticoiden, aufgebaut wird. Man hatte kein fest vorgegebenes, rasch beschleunigtes Tapering-Schema, das eingehalten werden musste, was aus der Sicht von damals vollkommen in Ordnung war, weil man zunächst dieses Prinzip überlegen musste, wo wir aber bei anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden schon weiter sind. Da wissen wir, wie viel Potenzial in der Steroidersparnis vorhanden ist und geben das den Patienten relativ straff vor. Dieser Schritt steht hier noch aus, ist aber durch diese Substanzen möglich. Aber der Aspekt, dass wir dann eine Patientengruppe in den Studien haben, die möglicherweise unabhängig von einer festen Vorgabe eine gewisse Steroidadhärenz hatte, führt zu diesem etwas verlangsamten Tapering in den Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Venhoff. – Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Noch einmal: Wir zweifeln überhaupt nicht an, dass es ein sinnvolles und relevantes Therapieziel ist, die Steroidfreiheit zu erreichen, wenn man diese betrachten möchte. Wir haben uns aus den beschriebenen Gründen dagegen entschieden, diese Auswertung für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Wenn man das tun möchte, muss man sich sinnvolle Zeitpunkte aussuchen. Aus meiner Sicht ist weiterhin unklar geblieben, warum die Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Daten zu Woche 24 nicht geeignet sind, nicht gleichermaßen auf die Auswertung ab Woche 36 zutreffen. Wie schon gesagt, bräuchten wir, falls das dokumentiert wurde, Informationen, welche Tapering-Schemata zu Studienbeginn für welche Patienten vereinbart wurden, um beurteilen zu können, für welchen Anteil an Patienten dieser Endpunkt zu Woche 36 überhaupt erreichbar war. Die Frage, warum sich die Auswertungen zu Woche 52 unterscheiden und keinen signifikanten Vorteil mehr zeigen, ist aus meiner Sicht auch nicht beantwortet worden. Wir stimmen absolut darüber überein, dass es nicht sinnvoll ist, sich für die Steroidfreiheit einen einzelnen Zeitpunkt anzuschauen; dennoch sind diese abweichenden Ergebnisse zu Woche 52 für uns ein Indiz dafür, dass vielleicht die Auswertungen zu anderen Zeitpunkten noch nicht aussagekräftig waren. Vielleicht ist diese Studie mit der Studiendauer, wie wir sie haben, nicht dafür geeignet, eine anhaltende Steroidfreiheit in diesem Indikationsgebiet zu untersuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Wer antwortet noch einmal für den pU? Herr Dr. Heisser wieder?

**Herr Dr. Heisser (AstraZeneca):** Ja, sehr gern. – Zunächst aus unserer Sicht: Wir sind in einer Orphan Disease. Wir finden die Datenlage dafür sehr robust. Wir haben eine doppelblinde randomisierte Studie, einen Head-to-Head-Vergleich in einer Orphan-Indikation für ein Jahr, und wir haben aus unserer Sicht auch einen sehr robusten Effekt. Wir stimmen zu, es ist wünschenswert, dass man noch länger anhaltende Remissionsdauern erreicht. Ein halbes Jahr wäre super, da sehen wir schon numerische Vorteile, die in diesem Sinne konsistent sind. Es ist aus unserer Sicht aber im Sinne der Nutzenbewertung sachgerecht und auch hinreichend, einen Zwölf-Wochen-Zeitraum heranzuziehen, und der ist nicht willkürlich gewählt. Er ist analog zu dem Endpunkt Definition Woche 36 bis 48, und das bestätigt sich bis Woche 52. Einzelne Zeitpunkte, das habe ich eben schon gesagt – Ich hoffe, da würde ich auch anderweitig auf Zustimmung stoßen. Wenn man sich nur Woche 52 anschaut, das ist nicht das, was für die Patientinnen und Patienten wichtig wäre. Klar, einmal eine singuläre Visite ohne Steroide, ohne Krankheitsaktivität ist schön, sachgerechter wäre aber die anhaltende

Definition, und auf die beziehen wir uns. Konkret für dieses maximale Therapieziel finden wir, dass zwölf Wochen schon sehr robust sind, oder sogar 16 Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Heisser. – Jetzt noch einmal Frau Preukschat.

**Frau Preukschat:** Ich muss leider hinnehmen, dass für mich die Frage nicht zufriedenstellend beantwortet wurde, aber ich glaube, wir kommen an der Stelle nicht mehr weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Bitte noch einmal Herr Heisser.

**Herr Dr. Heisser (AstraZeneca):** Entschuldigen Sie bitte, ich habe einen Punkt vergessen. Ich glaube, Sie wünschen sich patientenindividuelle Daten zu dem vorgegebenen Tapering. Das habe ich gerade vergessen. Ich hatte das von der Indikation so verstanden – ich bin aus der Datenwelt, nicht aus der medizinischen Welt –, dass für die Patienten individuelle Therapieziele vordefiniert werden. Das heißt, dieses Gespräch zwischen Arzt und Patient, das liegt nicht vor. Wir müssen davon ausgehen, dass nach bestem klinischem Ermessen getapert worden ist, und das sind alles sehr spezialisierte Zentren. Da gibt es aus unserer Sicht keine Zweifel an der Validität dieser Vorgehensweise.

Abschließend noch, wenn Sie erlauben: Steroidfreiheit an sich haben wir so verstanden: Unabhängig von der Remission mag es Patientinnen und Patienten geben, für die Steroidfreiheit als alleiniges Therapieziel vereinbart werden kann. Deshalb ist das aus unserer Sicht für die Ableitung des Zusatznutzens relevant, und da sehen wir zum angesprochenen Studienende einen Vorteil, konkret 70 Prozent höhere Anteile an Patientinnen und Patienten, die das Therapieziel der Steroidfreiheit erreichen. – So viel noch von meiner Seite als Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Heisser. – Jetzt habe ich Frau Witt, Frau Reuter und Frau Bickel. Bitte schön, Frau Witt, GKV-SV.

**Frau Dr. Witt:** Ich habe eine Frage an Herrn Professor Venhoff, zunächst zum Therapiestandard bei Patienten mit rezidivierender, refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation: Es ist so: Nach der noch gültigen S3-Leitlinie wird in Bezug auf die Therapiefindung grundsätzlich zwischen nicht organbedrohend und organbedrohend unterschieden. So ist es ja. Patienten ohne eine solche organbedrohende Erkrankung können bereits zur Remissionsinduktion das Mepolizumab bekommen. Ich habe mich jetzt gefragt, warum es bei Patienten mit organbedrohender Erkrankung nicht empfohlen ist.

**Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh):** Das ist eine sehr berechtigte Frage. Es ist nicht so, dass wir das nicht sehr gerne schon machen würden, teilweise passiert es auch in der klinischen Praxis. Es wird nicht nach Leitlinie gemacht, weil die Studien MIRRA und MANDARA, also die Zulassungsstudien, die Patienten mit der schweren und potenziell organbedrohenden Situation nicht inkludiert haben, was nachvollziehbar ist, weil wir ein neues Therapieprinzip in der MIRRA-Studie eingeführt hatten. Bei den schwersterkrankten, potenziell organ- und lebensbedrohten Patienten haben wir mit Cyclophosphamid- und Rituximab-Therapie Vorgaben, wo wir schon belegt hatten, dass wir relativ zügig eine Krankheitskontrolle hinbekommen, und dann wollte man in den Studien diese hochaktiven nicht auch noch mit Cyclophosphamid, Rituximab, Mepolizumab oder Benralizumab gemischt haben. Wir haben schon gehört, das sind sehr seltene Erkrankungen. Da überhaupt so große Studien auf die Beine zu stellen, ist schon eine Herausforderung.

In der klinischen Praxis ist es bei diesen Schwersterkrankten so, dass wir aktuell mit Cyclophosphamid, was potenziell auch Toxizität für die Patienten mit sich bringt, oder alternativ Off-Label, aber auf den anderen ANCA-Vaskulitiden basierend Rituximab nutzen, hochdosiert Glucocorticoide und dann ins Tapering gehen. Diese Induktionsphase ist für die Patientinnen und Patienten sehr riskant, weil es zu bleibenden Organschäden kommen kann und wir in dieser Phase durch die Steroide auch Toxizität aufbauen, die, wie wir schon gehört

haben, kumulativ anfallen und bleiben. Das heißt, alles, was in der Zukunft kommt, auch in der Situation der Erhaltungstherapie, und die zieht sich bei der EGPA nicht über ein halbes Jahr oder ein Jahr, sondern weil es eine chronische Erkrankung ist, oft über sehr viele Jahre – – Daher wissen wir, dass wir dieses Steroid-Tapering und die Langzeitdosis der Glucocorticoide sehr ernst nehmen müssen. Das sind keine Daten, die wir in der höchsten Qualität für die EGPA vorliegen haben.

Die Erkrankung ist sehr selten, aber wir wissen, dass wir die Steroide, das, was sie an Toxizität machen, von den anderen rheumatischen Erkrankungen, auch vom Asthma auf die EGPA-Patienten transferieren können. Das ist vollkommen legitim. Da wissen wir, selbst wenn die Patienten über viele Jahre nur 5 Milligramm bekommen, und das ist unter ihrer Cushing-Schwelle, dass wir durch die Steroide Toxizität generieren. Wir sind zwar in der Lage, mit 5 bis 10 Milligramm auch die EGPA unter Kontrolle zu halten, aber dieses über ein Jahr, über zwei Jahre usw. Reduzieren oder gar Absetzen der Glucocorticoide wird für die Patientinnen und Patienten einen enormen Mehrwert darstellen. Das ist nur in der Form jetzt noch nicht zeigbar. Das wissen wir, dass es so ist, aber wir haben die Evidenz noch nicht in der Form.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Venhoff. – Frau Witt?

**Frau Dr. Witt:** Dürfte ich noch eine Nachfrage stellen?

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

**Frau Dr. Witt:** Wie ist denn der Behandlungsstandard, angenommen bei Patienten, die sich bereits in Remission befinden, also die BVAS bei null und die OCS-Dosis bereits unter der Cushing-Schwelle oder bei 7,5 oder drunter liegen? Würden Sie dann auch noch mit einem Antikörper therapieren?

**Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh):** Stand jetzt würde man das machen, weil wir wissen, dass wir weiter herunterkommen. Wir wissen, dass wir unter die 7,5, unter die 5 und mit einem relevanten Anteil an Patienten auch auf null kommen. Das ist ein neues Ziel, das jetzt erreichbar ist. Damit ist die Definition des Ziels auch neu. Wir können mit den Patienten immer nur das besprechen, wofür wir eine gewisse Evidenz haben, und die ist mit MIRRA und MANDARA immer besser geworden. Jetzt wissen wir, wie viele Patienten wir wirklich auf null Glucocorticoid bekommen, und die Rate war in der Vergangenheit extrem gering. Das wussten wir. Das hat sich verbessert. Wir sind mit den AWMF-Leitlinien sehr konsequent mit der Evidenz, die dahinter stehen muss, was die Empfehlung angeht. Da sind die Amerikaner teilweise entspannter und machen auch Experten-Empfehlungen. Das ist in unserer Leitlinie nicht der Fall. Daher kommen diese Steroidgrenzen. Das Ziel – und das zieht sich durch die gesamte Rheumatologie hindurch – ist, dass dort, wo wir Möglichkeiten haben, effektiver zu tapern, die Cut-off-Werte nach unten gesetzt werden und das Ziel der Steroid-Freiheit neu ausgerufen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Venhoff. – Frau Witt?

**Frau Dr. Witt:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Frau Reuter von der KBV, bitte.

**Frau Reuter:** Meine Frage zielt auf die Aufteilung der Patientengruppen ab. Die DGRh hat in ihrer Stellungnahme bemängelt, dass die Aufteilung aus ihrer Sicht nicht der klinischen Realität entspricht. So haben wir das gelesen. Ich würde Sie gerne bitten, dazu noch etwas zu sagen. Inwiefern unterscheiden sich die Patienten mit einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation im weiteren Erkrankungsverlauf von Patienten, die initial keine solche Manifestation hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Reuter. – Herr Professor Venhoff, bitte.

**Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh):** Wir wissen bei denen mit einer schweren Organmanifestation, dass sie ein hohes Rezidivrisiko haben, das sich ähnlich wieder manifestieren, also wieder

potenziell schwerere Verläufe haben kann. Wir haben in der Initialphase die toxischeren Substanzen für die Induktion und damit sowieso ein hohes Risiko, die Kumulativsteroiddosis langfristig höher zu haben. Deshalb sind wir bei den Patienten in dem Moment, in dem im Tapering eine refraktäre Situation auftritt, in der Situation, dass wir Biologika nutzen können, und das wird auch großzügig angewendet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Nachfrage, Frau Reuter?

**Frau Reuter:** Nein, vielen Dank.

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

**Frau Bickel:** Ich habe auch eine Frage an den Kliniker. Unabhängig davon, wie man mit dieser steroidfreien Remission bzw. den Ergebnissen umgeht, es handelt sich sowohl bei Benralizumab als auch bei Mepolizumab um IL-5-Antikörper. Vielleicht könnten Sie einmal Ihre klinische Einschätzung dazu mitteilen, ob Sie zwischen diesen beiden Antikörpern Unterschiede sehen oder ob davon auszugehen ist, dass sich da wirklich Unterschiede zeigen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Venhoff.

**Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh):** Das ist eine sehr berechtigte Frage, beides IL-5-gerichtet. Das Ziel ist am Ende doch etwas unterschiedlich, einmal der Rezeptor für Interleukin-5 und einmal das Molekül selbst. Diese Studie wurde jetzt auf Nichtunterlegenheit ausgerichtet, sodass man bei Erreichen des Ziels diese möglicherweise hier besprochene oder unterstellte Überlegenheit nicht zeigen kann. Was wir wissen, ist, dass wir eine andere Form von Eosinophilen-Depletion, also ein rasches Abfallen der eosinophilen Granulozyten, die Treiber in dieser Erkrankung sind, bekommen. Das sind eher Daten, die aus dem Asthma vorliegen. Das sind experimentelle Daten, die aber über das Therapieprinzip sehr gut nachvollziehbar sind.

Sie haben in der MANDARA-Studie Daten zum Abfall der eosinophilen Granulozyten präsentiert bekommen, was die Dynamik angeht. Wir haben sowohl den sehr schnellen als auch den tiefer gehenden Abfall. Wenn Sie jetzt auf die klinische Praxis hinaus wollen, kann ich Ihnen nur sagen, dass es sowohl beim eosinophilen Asthma als auch bei der EGPA Fälle gibt, wo ein Patient, der vorher unzureichend angesprochen hat, durch den Wechsel eines biologischen Präparats plötzlich besser therapierbar ist. Das ist ein Szenario, das in der Studie nicht wiedergegeben ist, was es aber aus zumindest retrospektiven Datenanalysen, die publiziert sind, ebenfalls gibt. Das kennen wir von anderen biologischen Therapieprinzipien auch. Ein gutes Beispiel sind vielleicht die TNF-Alpha-Blocker. Da haben wir schon vom Molekül her fünf komplett unterschiedliche TNF-Alpha-Blocker, jetzt noch ein großes Spektrum an Biosimilaren. Nichtsdestotrotz hat jede dieser Substanzen eine klare Berechtigung, weil insbesondere patientenindividuell einmal das eine Molekül hervorragend wirkt; wir wechseln nur auf den anderen TNF-Blocker und haben kein so gutes Ansprechen mehr. Das ist kein gefühltes Phänomen, das ist etwas, was wir sehr häufig sehen. Schon allein deshalb ist ein zweites Molekül, das nicht identisch ist – es ist kein Biosimilar, es ist ein anderer Ansatz – klar ein potenzieller Mehrwert mit einem klinischen Nutzen für die Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Venhoff. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Heisser, war das eine alte Meldung, oder ist sie auf den jetzigen Komplex bezogen?

**Herr Dr. Heisser (AstraZeneca):** Das waren sogar zwei alte Meldungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Ihnen, Frau Shekarriz, oder wenn es

jemand anderes machen möchte, die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der letzten Dreiviertelstunde ins Gedächtnis zu rufen.

**Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca):** Ich würde das gern wieder machen.

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

**Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca):** Vielen Dank von unserer Seite für die konstruktive Diskussion. Wir konnten hoffentlich einige Fragen klären. Zusammengefasst denke ich, wir konnten hier mit Benralizumab in einem direkten Vergleich gegenüber einem Therapiestandard mit Mepolizumab nachweisen, dass Patientinnen und Patienten eine anhaltende Abwesenheit der Krankheitsaktivität erreichen und das ohne die Notwendigkeit von Kortikosteroiden und das anhaltend über einen aus unserer Sicht sehr relevanten Zeitraum von zwölf Wochen. Das ermöglicht eine Vermeidung schwerwiegender Komplikationen und Symptome und verschafft eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Aufgrund des patientenindividuellen Charakters, der hier angesprochen wurde, das heißt, die Vorbehandlung zum Beispiel, möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass ein OCS gemäß Tapering-Schema auf null innerhalb von 24 Wochen in einem solchen Patientenkollektiv nicht regelhaft erwartbar ist, nach 36 Wochen aber durchaus schon. Daher sehen wir diese Effekte, die wir mit Benralizumab zeigen, als hochrelevant an, sodass wir hier insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Shekarriz, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an unseren klinischen Experten. Wir werden selbstverständlich noch einmal diskutieren und in unsere Bewertung einbeziehen, was hier vorgetragen wurde. Wir können damit diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr