

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Benralizumab (Fasenra®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Add-on-Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Stand: 21.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikationskriterien der EGPA, 1984 – 2022	23
Tabelle 3-2: Beispiele für organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestationen und nicht organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestationen bei Patient:innen mit AAV	29
Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der EGPA in Deutschland im Jahr 2024	38
Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz der Patient:innen mit EGPA in den nächsten fünf Jahren (2025-2029)	41
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation im Jahr 2024	42
Tabelle 3-6: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) bezogen auf das Jahr 2024	45
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	68
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)	70
Tabelle 3-15: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	80
Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EPAR	84
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Der EULAR Algorithmus 2022 zur Behandlung der EGPA.....	13
Abbildung 3-2: Anteil Patient:innen mit häufigen klinischen EGPA-Symptomen	20
Abbildung 3-3: Der EULAR Algorithmus 2022 zur Behandlung der EGPA.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
ACR	American College of Rheumatology
ADCC	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCA	Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (Antineutrophilic Cytoplasmic Antibody)
AWG	Anwendungsgebiet
AZA	Azathioprin
BACH2	BTB domain and CNC homolog 2
BCL2L11	Bcl-2-like protein 11
BMI	Body Mass Index
bspw.	beispielsweise
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAGR	Compound Annual Growth Rate
CD4 ⁺	Untergruppe der T-Lymphozyten (Cluster of Differentiation)
CDK6	cell division protein kinase 6
CYC	Cyclophosphamid
DE	Deutschland
d. h.	das heißt
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECP	eosinophils cationic protein
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Eosinophile Peroxidase
EU	Europäische Union
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology

Abkürzung	Bedeutung
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment crystallizable)
FcγRIII	γ-Fc-Rezeptor Typ 3RIII
FFS	Five Factor Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid (Glucocorticoide)
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GTI	Glukokortikoid-Toxizitäts-Index
GPA33	Glykoprotein A33
HBcAg	Hepatitis B Kernantigen (Hepatitis B-Core-Antigen)
HBsAg	Hepatitis B Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICD-10-GM	Deutsche Modifikation der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification)
IgG1	Immunglobulin G1
IL-5	Interleukin 5
IL-5Rα	alpha-Untereinheit des menschlichen IL-5-Rezeptors
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF1	Interferon-Regulationsfaktor 1
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LPP	Lipoma-preferred Partner

Abkürzung	Bedeutung
m ²	Quadratmeter
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein
MEPO	Mepolizumab
mg	Milligramm
Mio.	Million(en)
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Protease Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
NET	neutrophil extracellular trap
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OCS	Orale Glukokortikoide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PR3	Proteinase 3
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	Spezies
TH	T-Helfer
TH1	TH-Zellen vom Typ 1
TH2	TH-Zellen vom Typ 2
TSLP	Thymisches stromales Lymphopoietin
u. a.	unter anderem
VDI	Vasculitis Damage Index
vgl.	vergleiche
vs.	versus
W	Woche
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung

Abkürzung	Bedeutung
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment General Health
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Daher wird in diesem Dokument bspw. die Schreibweise Patient:innen verwendet.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für Benralizumab (Fasenra®) als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) werden für die vorliegende Nutzenbewertung die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) für zwei Patientengruppen festgelegt:

Teilpopulation 1

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **ohne** aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Mepolizumab

Anmerkung: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als *Add-on*-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen. Daher bezieht sich diese Nutzenbewertung auf Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab jeweils als *Add-on*-Therapie (Zusatzbehandlung).

Teilpopulation 2

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **mit** aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation zur Remissionsinduktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ergebnisse der G-BA-Beratungsgespräche zu Benralizumab im Anwendungsgebiet

Es haben zwei Beratungsgespräche beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden. Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 02.07.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-091) statt (1). Hierbei legte der G-BA folgende zVT für Benralizumab (Fasenra®) fest (Indikationswortlaut zum Zeitpunkt der Beratung: „Benralizumab ist angezeigt bei erwachsenen Patient:innen zur Behandlung von EGPA“):

- Eine Basistherapie mit oralen Glukokortikoiden

In Abhängigkeit der Symptomatik und des Schweregrades der Erkrankung ist gegebenenfalls eine zusätzliche Therapie nach Maßgabe des Arztes/der Ärztin angezeigt.

Der G-BA merkt an, dass gemäß den Leitlinien gegebenenfalls eine Kombinationstherapie von Glukokortikoiden mit weiteren Immunsuppressiva, darunter Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolat Mofetil für die Behandlung der EGPA empfohlen werden. Die vier genannten Wirkstoffe sind jedoch nicht zur Behandlung der EGPA zugelassen.

Demzufolge besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung (als Zusatzbehandlung) verwendeten Arzneimitteln (1).

Im Zuge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse übermittelte der G-BA am 23.12.2020 eine Änderung der zVT (2). Der Unterausschuss Arzneimittel legte in seiner Sitzung vom 22.12.2020 folgende zVT für Benralizumab fest (Indikationswortlaut zum Zeitpunkt der Beratung: „Benralizumab ist angezeigt bei erwachsenen Patient:innen zur Behandlung von EGPA“) (2).

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (organgefährdende und lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs.

Der G-BA weist in dieser Mitteilung darauf hin, dass sich die Behandlung der EGPA in eine Induktions- und eine Erhaltungsphase unterteilt.

Das zweite Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 29.01.2024 (Vorgangsnummer: 2023-B-327) statt (3). Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs (Indikationswortlaut zum Zeitpunkt der Beratung: „Fasenra ist angezeigt als *Add-on*-Behandlung für erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)“) hat der G-BA zwei Patientengruppen definiert und die zVT folgendermaßen angepasst (3):

Teilpopulation A

Erwachsene mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden

Teilpopulation B

Erwachsene mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) **ohne** organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur *Add-on*-Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Mepolizumab

Zudem kommentiert der G-BA, dass im geplanten Anwendungsgebiet (AWG) lediglich systemische Kortikosteroide (Prednisolon, Prednison und Methylprednison) sowie Mepolizumab zugelassen sind, für letzteres liegt zudem ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor (3).

Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers zur G-BA-Definition

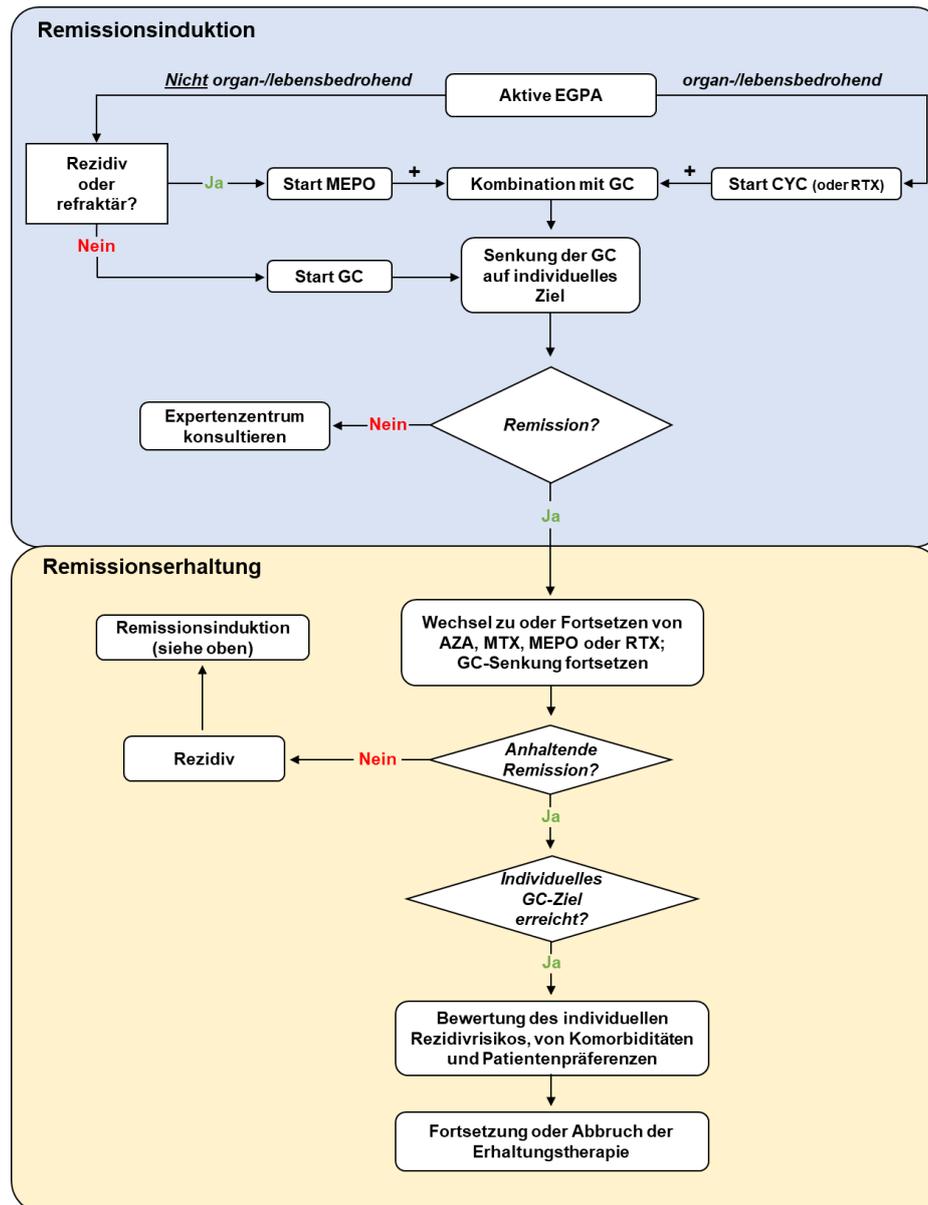
AstraZeneca legt die Definition der zVT, welche im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 29.01.2024 (Vorgangsnummer: 2023-B-327) getroffen wurde, für die Herleitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier zugrunde. Es wird lediglich ergänzend klargestellt, dass Mepolizumab nur als Zusatzbehandlung zugelassen ist. Daher bezieht sich diese Nutzenbewertung auf Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab jeweils als *Add-on*-Therapie (Zusatzbehandlung).

Im Verlauf des europäischen Zulassungsverfahrens wurde das AWG – sprachlich geringfügig abweichend vom zuletzt beratenen Indikationswortlaut – wie folgt festgelegt: „Fasenra ist angezeigt als *Add-on*-Therapie für erwachsene Patienten mit **rezidivierender** oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis“. Diese Formulierung findet sich in der einschlägigen Vaskulitis-Literatur wieder und stellt aus Sicht von AstraZeneca eine treffende Beschreibung der untersuchten Population sowie des geplanten Einsatzgebietes für Benralizumab dar, ohne, dass sich hieraus eine Unterscheidung gegenüber dem beratenen Wortlaut im Sinne der zVT-Bestimmung ableitet.

Zudem müsste in Bezug auf Teilpopulation A festgestellt werden, dass es sich bei Patient:innen in Remissionserhaltung unter Mepolizumab nicht mehr um Patient:innen handelt, die unter einer aktiven organbedrohenden oder lebensbedrohlichen Manifestation leiden und somit im vorliegenden Dossier der Patientengruppe ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation zugeordnet werden (Teilpopulation 1). Begründet wird dies nachfolgend durch die relevanten Leitlinien.

Unterscheidung verschiedener Patientengruppen in den relevanten Leitlinien

Wie der Abbildung 3-1 anhand der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)-Empfehlungen beispielhaft entnommen werden kann, unterscheiden die zur Therapie von EGPA-Patient:innen relevanten Leitlinien bei ihren Therapieempfehlungen zwecks Remissionsinduktion (blauer Abschnitt) bei einer aktiven EGPA im ersten Schritt anhand der Schwere der vorliegenden Krankheitsaktivität zwischen Patient:innen mit und Patient:innen ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation (4-6). Die empfohlene Therapie folgt hierbei dem klinischen Bild.



Quelle: Modifiziert aus Hellmich et al. 2023 (5)

Abbildung 3-1: Der EULAR Algorithmus 2022 zur Behandlung der EGPA.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

„Als EGPA-Remission wird das Fehlen klinischer Anzeichen oder Symptome definiert, die auf eine aktive Erkrankung zurückzuführen sind“ (4). Nachdem Patient:innen eine Remission (definiert als „Abwesenheit von Krankheitsaktivität“) erreicht haben, gehören sie einer Population mit einer einheitlichen Empfehlung zur remissionserhaltenden Behandlung ihrer EGPA an, unabhängig von der Schwere der vorherigen Krankheitsaktivität (bspw. vorherige aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation) zu Beginn der Remissionsinduktion (Abbildung 3-1, gelber Abschnitt). Da das Erreichen der Remission eine komplett fehlende Krankheitsaktivität bedeutet, liegt per Definition keine aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation mehr vor.

Auch hier folgt die empfohlene Therapie dem klinischen Bild. Deshalb werden diese Patient:innen in Remission nachfolgend der Patientengruppe ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation zugeordnet (Teilpopulation 1).

Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation sind gemäß Zulassung nicht explizit vom Benralizumab-Anwendungsgebiet ausgeschlossen, jedoch gibt es für den klinischen Einsatz von Anti-Interleukin-5 (IL-5)-Strategien wie Benralizumab und Mepolizumab in dieser Patientengruppe derzeit keine Empfehlungen. Weder Benralizumab noch Mepolizumab wurden in dieser Gruppe untersucht. Dies geht auch aus den Warnhinweisen der jeweiligen Fachinformationen hervor, weshalb unterstellt wird, dass auch aus Sicht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) kein regelhafter Einsatz für diese Gruppe gesehen wird (7, 8). Darüber hinaus wird auch in den internationalen indikationsbezogenen Leitlinien wie der evidenzbasierten Leitlinie „Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis“ sowie den Empfehlungen der EULAR kein Einsatz von Anti-IL-5-Strategien abgeleitet (4, 5). Diese Empfehlungen decken sich auch mit der kürzlich erschienenen deutschen S3-Leitlinie für anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierte Vaskulitiden (6). Dieser gesamthaften Empfehlungsbasis folgend wurde Mepolizumab trotz mangelnden Ausschlusses vom AWG nicht als zVT für diese Teilpopulation benannt.

Aus Sicht von AstraZeneca ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung somit die folgenden zwei Patientengruppen mit den entsprechenden vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien:

Teilpopulation 1

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **ohne** aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Mepolizumab

Anmerkung: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als *Add-on*-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen. Daher bezieht sich diese Nutzenbewertung auf Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab jeweils als *Add-on*-Therapie (Zusatzbehandlung).

Teilpopulation 2

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **mit** aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation zur Remissionsinduktion

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als *Add-on*-Therapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Angaben zur zVT wurden die beiden Niederschriften zu den Beratungsgesprächen herangezogen (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) – Beratungsanforderung 2018-B-091 und 2023-B-327 (1, 3). Zudem wurden Informationen über eine Änderung der zVT zur Beratungsanforderung 2018-B-091 verwendet (2). Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel Benralizumab wurden der Fachinformation zu Benralizumab (Fasenra®) entnommen (7). Ergänzend wurden Informationen zu den beschriebenen Teilpopulationen den aktuellen Leitlinien entnommen (4-6).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-091. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2020-B-360-z (2018-B-091) - Benralizumab zur Behandlung der eosinophilen Granulomatose. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-327. 2024.
4. Emmi G, Bettioli A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):378-393.
5. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023.
6. Holle JU, KT AP, Hellmich B, Kernder A, Kneitz C, Lamprecht P, Schirmer JH, Schreiber A, Berlit P, Bley T, Blödt S, Decker L, de Groot K, Engel S, Jordans I, Frye B, Haubitz M, Holl-Ulrich K, Kötter I, Laudien M, Milger-Kneidinger K, Muche-Borowski C, Müller-Ladner U, Neß T, Nölle B, Reinhold-Keller E, Ruffer N, Scheuermann K, Venhoff N, von Vietinghoff S, Wiech T, Zänker M, Moosig F. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV). 2024.
7. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasentra[®] (Stand: Oktober 2024). 2024.
8. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) of Benralizumab. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

Die EGPA, früher auch als Churg-Strauss-Syndrom bezeichnet, ist eine seltene, systemische Autoimmunerkrankung, welche durch nekrotisierende Gefäßentzündungen insbesondere der kleinen bis mittleren Blutgefäße (Vaskulitis) sowie durch eine Blut- und Gewebeeosinophilie gekennzeichnet ist. Asthmatische Beschwerden sind meist das erste Krankheitszeichen. Der Großteil der Patient:innen leidet außerdem zu Beginn der Erkrankung an wiederkehrenden rhinosinuitischen Beschwerden. Die EGPA kann sich, aufgrund des Vorkommens in den kleinen bis mittleren Blutgefäßen, klinisch in allen Regionen des Körpers zeigen. Entsprechend sind die klinischen Symptome der Erkrankung sehr variabel in Bezug auf Lokalisation, Art und Ausprägung. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Lunge, Haut, peripheres Nervensystem, Nieren, Gastrointestinaltrakt sowie das Herz (1).

Die EGPA sowie die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) werden den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV), die durch eine nekrotisierende Vaskulitis hauptsächlich der kleinen bis mittleren Blutgefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleinen Arterien) charakterisiert sind, zugeordnet. Die EGPA unterscheidet sich deutlich von der GPA und MPA. Während 70-90 % der Patient:innen mit GPA und MPA ANCA-positiv sind, weisen lediglich 30-40 % der EGPA-Patient:innen ANCA auf, diese sind zu 90-100 % gegen die Protease Myeloperoxidase (MPO) gerichtet (1, 2). Der ANCA-Status scheint im Zusammenhang mit den unterschiedlichen klinischen Manifestationen der EGPA zu stehen, wobei ANCA-positive Patient:innen häufiger Merkmale einer Vaskulitis, insbesondere Glomerulonephritis, periphere Neuropathie und Purpura zeigen. ANCA-negative Patient:innen weisen einen eher „eosinophilen“ Phänotyp mit Komplikationen wie Lungeninfiltraten, Kardiomyopathie sowie gastrointestinalen Manifestationen auf (2, 3). Aktuelle nationale und internationale Leitlinien berücksichtigen den ANCA-Status in ihren Therapieempfehlungen nicht (3-5).

ANCA-Titer können persistieren oder transient zwischen den Remissionserhaltungsphasen wegfallen (6-10). Es gibt jedoch auch EGPA-Patient:innen, bei denen in der serologischen Testung keine Autoantikörper nachgewiesen werden können. Diese Patient:innen müssen jedoch nicht zwangsläufig ANCA-negativ sein:

Entweder können die ANCA nicht mit den derzeitigen Testverfahren detektiert werden oder es liegen ANCA einer bisher nicht beschriebenen Spezifität vor. Für die Krankheitsdiagnostik ist der serologische ANCA-Nachweis somit nicht zwingend erforderlich (11, 12).

Pathophysiologie und Risikofaktoren

Pathophysiologie

Die Pathogenese der EGPA stellt eine komplexe Interaktion von angeborener und adaptiver Immunantwort dar. Neben den vaskulitischen Gefäßläsionen liegt der EGPA eine eosinophilenreiche, granulomatöse Entzündungsreaktion zugrunde. Beiden Prozessen wird eine gemeinsame pathophysiologische Wirkung bei der Organschädigung zugeschrieben (13).

An der Immunpathogenese der EGPA sind neben T-Helfer (TH)-Zellen auch endotheliales Eotaxin-3 und B-Zellen beteiligt. TH-Zellen vom Typ 2 (TH2) führen über die Freisetzung von Interleukinen zu einer vermehrten Produktion von eosinophilen Granulozyten. Vor allem IL-5 ist essenziell für die Entwicklung, das Überleben und die Proliferation von Eosinophilen. Eine erhöhte IL-5-Expression führt zu verstärkter Bildung, Reifung, Aktivierung und Verlängerung der Überlebenszeit der Eosinophilen (14-16). Die Eosinophilie beschreibt einen Eckpfeiler in der Pathogenese der EGPA. Eosinophile Granulozyten setzen im Zytoplasma granulär gespeicherte zytotoxische Proteine (monocyte chemoattractant protein, MCP; eosinophils cationic protein, ECP; eosinophile Peroxidase, EPO) frei, was in der Folge zu Zell- und Gewebeschädigung bis hin zur Gewebenekrose der infiltrierten Organe führt (13). Dabei vermittelt ECP unter anderem die Fibrogenese und trägt zur Kardiotoxizität durch Veränderung der Membranpermeabilität der Kardiomyozyten bei (17, 18). Zudem speichern eosinophile Granulozyten eine Vielzahl an Zytokinen, Enzymen und Wachstumsfaktoren, die unter anderem den strukturellen Umbau des Lungengewebes fördern. Dieses sogenannte „Remodeling“ äußert sich bspw. in Veränderungen der extrazellulären Matrix, was zu verdickten Atemwegswänden und zu verengten Atemwegen führt und damit ein wesentliches Merkmal von Asthma ist (19, 20). Ergänzend zur eosinophilen Infiltration des Gewebes kann die organspezifische Pathologie der EGPA ebenfalls auf Ischämie, ausgelöst durch Kompression und Verschluss kleiner Arterien, zurückzuführen sein (21). Darüber hinaus sind T-Helferzellen vom Typ 1 (TH1) an der Immunpathogenese der EGPA beteiligt und spielen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der granulomatösen Vaskulitis (22).

Neben der TH-Zellaktivierung wird Eotaxin-3 eng mit der Krankheitsaktivität der EGPA in Verbindung gebracht. Das von Endothelzellen sezernierte Chemokin Eotaxin-3 aktiviert eosinophile Granulozyten und fördert damit deren Migration in unterschiedliche Gewebe (23).

Des Weiteren sind B-Zellen an der Pathophysiologie der EGPA beteiligt. B-Lymphozyten sind zum einen Vorläufer der ANCA-produzierenden Plasmazellen, die eine neutrophile Inflammation innerhalb kleiner Gefäßwände verursachen, und präsentieren andererseits Antigene und verstärken somit weiter die TH-Zellaktivität (1).

Eine detaillierte Beschreibung des aktuellen Wissensstands zur Pathogenese befindet sich in Modul 2 dieses Dokuments.

Risikofaktoren

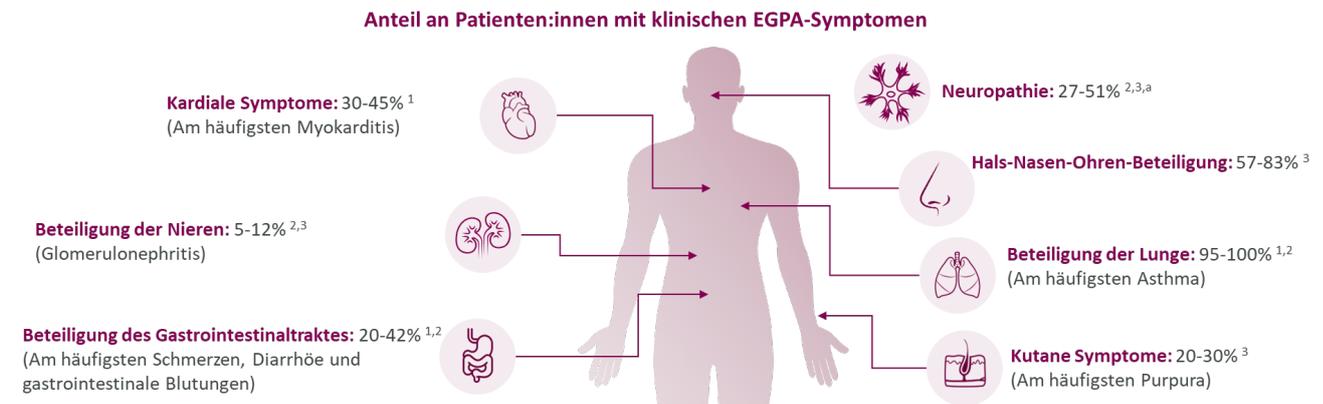
Es ist bisher nicht abschließend geklärt, wodurch eine EGPA ausgelöst wird. Diskutiert werden sowohl genetische als auch exogene Faktoren.

Die EGPA ist eine Humane Leukozyten-Antigen (HLA)-assoziierte Erkrankung. In früheren Studien wurden die HLA-Varianten HLA-DRB1*04 und *07 als Risikoallele für eine EGPA identifiziert (24, 25). In einer aktuelleren genomweiten Assoziationsstudie wurden elf Genloki identifiziert, die mit der EGPA assoziiert sind, wobei Unterschiede zwischen den MPO-ANCA-positiven Patient:innen und den ANCA-negativen Patient:innen bestehen. Für Proteinase 3 (PR3)-ANCA-positive Patient:innen liegen aufgrund der kleinen Populationsgröße keine Daten vor. Während die MPO-ANCA-positive EGPA mit HLA-DQ assoziiert ist, konnte keine Assoziation zwischen HLA-DQ und einer ANCA-negativen EGPA gefunden werden. Die ANCA-negative Population ist mit Varianten in den Genen GPA33 und IL-5/Interferon-Regulationsfaktor 1 (IRF1) assoziiert, während Varianten in den Genen TSLP, BCL2L11, CDK6, BACH2 und LPP mit beiden Subgruppen in Verbindung gebracht werden konnten. Bestimmte genetische Varianten stehen entsprechend mit der EGPA als Ganzes in Verbindung, während es auch genetische Unterschiede zwischen den MPO-ANCA-positiven und ANCA-negativen Populationen gibt (26). Die Assoziation mit dem HLA Klasse II-Repertoire deutet auf eine starke Beteiligung der CD4⁺-TH-Zellen hin, die möglicherweise durch Allergene und Antigene aktiviert werden (27).

Neben genetischen Determinanten wurden auch exogene Faktoren als Risikofaktoren untersucht. Zum Beispiel werden neutrophil extracellular traps (NETs), welche u. a. eine Rolle bei der Bindung von Mikroorganismen im Extrazellulärraum spielen, mit AAV in Verbindung gebracht, die in erhöhter Konzentration im Blutkreislauf sowie an vaskulitischen Läsionen von AAV-Patient:innen nachgewiesen wurden (28-33).

Klinisches Bild

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der Multiorganbeteiligung ist das Spektrum der klinischen Manifestationen der EGPA patientenindividuell unterschiedlich. Hauptsächlich sind jedoch die Atemwege, das periphere Nervensystem, das Herz, die Nieren und der Gastrointestinaltrakt betroffen (Abbildung 3-2) (34).



a: Periphere Neuropathie ist die häufigste Art der Neuropathie bei EGPA-Patient:innen.

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf ¹(1), ²(35), ³(36)

Abbildung 3-2: Anteil Patient:innen mit häufigen klinischen EGPA-Symptomen

Stadieneinteilung und Symptomatik

Die EGPA verläuft häufig in drei Phasen: der Prodromalphase, der eosinophilen Phase und der vaskulitischen Phase. Jede Phase ist gekennzeichnet durch eine Gruppe von Manifestationen mit ähnlichen pathologischen Befunden und einer vermutlich gemeinsamen Pathogenese (1). Der Krankheitsverlauf der EGPA ist jedoch sehr variabel – die drei Phasen sind nicht immer klar voneinander zu trennen und treten nicht zwingend in der genannten Reihenfolge auf. Zudem können sich die Krankheitsphasen überschneiden. Teilweise treten keine eosinophilen oder vaskulitischen Manifestationen auf oder es kommt zu atypischen Manifestationen, bei denen kardiale oder renale Krankheitssymptome im Vordergrund stehen (1, 37).

Die **Prodromalphase** ist durch eosinophiles Asthma bronchiale im Erwachsenenalter (bei 95 – 100 % der Patient:innen) und chronische Rhinosinusitis (ca. 75 % der Patient:innen) gekennzeichnet (1, 7, 35). Das Asthma ist bei einem beträchtlichen Anteil der Patient:innen (ca. 50 % der Patient:innen) von schwerem Ausmaß (4). Etwa die Hälfte der Patient:innen haben Nasenpolypen, die zu wiederholten Nasennebenhöhlenentzündungen führen können und nach einer operativen Entfernung häufig wieder auftreten (1, 27, 35-37). Die Dauer der Prodromalphase ist patientenindividuell unterschiedlich (38).

Während der **eosinophilen Phase** kommt es zu einer Verschlechterung des bestehenden Asthma bronchiale oder der Rhinitis sowie zu einer zunehmenden peripheren Eosinophilie im Blut und in den Geweben der verschiedenen Organe (13, 27). Durch die Eosinophilen-Infiltrate kommt es zu Organschädigungen, die je nach Lokalisation mit unterschiedlicher Symptomatik einhergehen. Am häufigsten bilden sich Infiltrate in den Lungen (40 – 60 %), die sich klinisch als Husten und/oder Dyspnoe äußern können (1, 7, 36). Außerdem bilden sich bei vielen Patient:innen kardiale Infiltrate (bis zu 74 %), die entweder asymptomatisch bleiben oder zu einer symptomatischen Kardiomyopathie, Myokarditis oder Perikarditis führen (ca. 25 %) (27, 35-38). Diese kardialen Manifestationen sind mit einer schlechteren Prognose und einem erhöhten Sterberisiko verbunden (13, 27, 38). Etwas seltener bilden sich entzündliche Veränderungen im Gastrointestinaltrakt (20 – 42 %), die mit Bauchschmerzen, Diarrhö und teilweise gastrointestinalen Blutungen einhergehen (1, 35, 36).

In der späten **vaskulitischen Phase** treten schlussendlich die klassischen Symptome einer Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße auf. Die durchschnittliche Dauer vom Beginn der Prodromalphase bis zum Beginn der vaskulitischen Phase beträgt drei bis neun Jahre (38). Es zeigen sich Manifestationen der Haut (20 – 30 %) mit palpabler Purpura, schmerzhaften subkutanen Knoten oder auch unspezifischen Veränderungen wie bspw. Exanthem, Urtikaria, Pusteln und Pruritus (1, 27, 35-38). Auch das Nervensystem ist häufig von der Vaskulitis betroffen: Am häufigsten äußern sich Manifestationen im peripheren Nervensystem (40 – 60 %; bspw. Mononeuritis multiplex mit neuropathischen Schmerzen und sensomotorischen Defiziten als Folge der Vaskulitis kleiner nervenversorgender Gefäße) (1, 27, 35, 38) und seltener im zentralen Nervensystem (ZNS) (10 – 39 %; Hirnnervenparese, Hirnblutungen, Sehstörungen oder Schlaganfall) (37, 38). Ein Befall der Nieren ist mit ca. 25 % deutlich seltener als bei den anderen AAV, dennoch können bei wenigen Patient:innen eine milde Proteinurie, eine Glomerulonephritis sowie eine akute Niereninsuffizienz auftreten (1, 27, 35, 37-41). Bei 3 – 4 % der EGPA-Patient:innen tritt eine alveolare Hämorrhagie auf (42). Neben den genannten, teilweise lebensbedrohlichen Manifestationen in den Organen kommt es in dieser Phase zudem häufig zu einer systemischen Symptomatik mit Fieber, Fatigue und Gewichtsverlust (27, 35, 38).

Die EGPA verläuft typischerweise in einem Wechsel zwischen Phasen mit und ohne Krankheitsaktivität. Bereits vorhandene Organschäden können durch den Vasculitis Damage Index (VDI) erfasst werden. Die Aktivität der Erkrankung kann durch bspw. den BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) gemessen werden. Wobei eine aktive Erkrankung Manifestationen unterschiedlichen Schweregrades (organbedrohend / lebensbedrohlich und nicht organbedrohend / lebensbedrohlich) auslösen kann. Ein Rezidiv beschreibt das Aufflammen der Krankheitsaktivität und geht mit dem Wiederauftreten klinischer Symptome einher. Bei Auftreten eines Rezidivs kann eine Remission (inaktive Phase) durch eine geeignete Behandlung herbeigeführt und der vorherige Gesundheitszustand wieder hergestellt werden. Ein Rezidiv macht die Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis oder der Einführung oder Erhöhung der Dosis von Immunsuppressiva notwendig.

Insbesondere bei Rezidiven mit aktiven organbedrohenden und lebensbedrohlichen Manifestationen ist eine schnelle Behandlung, bspw. mit Immunsuppressiva, essenziell, da ansonsten bleibende oder tödliche Schäden möglich sind. Häufig schließt sich ein Monitoring der betroffenen Organe an diese Therapie an. Grundsätzlich ist die EGPA-Erkrankung durch die Therapie charakterisiert. Die Behandlung richtet sich nach dem aktuellem Therapiebedarf, der sich nach der aktuellen Krankheitsaktivität richtet. Aktive Krankheitsphasen benötigen eine Erhöhung oder Initiation der Therapie, während in inaktiven Krankheitsphasen (Remission) eine Dosisreduktion angestrebt wird. Diese Dosisreduktion birgt das Risiko eines erneuten Aufflammens der Erkrankung und unterliegt daher in vielen Fällen Limitationen (3).

Einige Patient:innen leiden an einer refraktären EGPA, die sich trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie nach mindestens vier Behandlungswochen weiterhin in der aktiven Krankheitsphase befinden und keine Remission (gemäß Leitliniendefinition) erreichen. Bevor von einer refraktären EGPA gesprochen werden kann, müssen andere Ursachen für die anhaltenden Symptome (z. B. Infektionen, Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Einhaltung des Behandlungsschemas, Compliance) ausgeschlossen werden. Für die Behandlung von Patient:innen mit refraktärer Erkrankung enthalten die internationalen Leitlinien nur begrenzte Empfehlungen (3, 4). Über den Anteil der Patient:innen mit refraktärer Erkrankung liegen derzeit nur begrenzte Daten vor: In einer systematischen Übersichtsarbeit von Jakes et al. aus dem Jahr 2021 wird ein Anteil von 2 – 20 % angegeben (43).

Klassifikation, Diagnostik und Krankheitsverlauf und Prognose

Klassifikation

Für die EGPA wurden mehrere Klassifizierungssysteme entwickelt (Tabelle 3-1). 1984 veröffentlichten Lanham et al. diagnostische Kriterien für die EGPA, die jedoch nie validiert wurden (3, 44). Demnach müssen Asthma, Eosinophilie und Vaskulitis in mindestens zwei Organen für eine EGPA-Diagnose vorliegen (44). Im Jahr 1990 definierte das American College of Rheumatology (ACR) Klassifikationskriterien, mit dem Ziel, eine EGPA nach einer Vaskulitis-Diagnose zu identifizieren. Wenn mindestens vier der sechs festgelegten Kriterien erfüllt werden, kann ein:e Patient:in mit Vaskulitis mit 85 % Sensitivität und 99,7 % Spezifität als EGPA-Patient:in klassifiziert werden (45). Schließlich wurden im Jahr 2022 durch die ACR gemeinsam mit der EULAR gewichtete Kriterien zur Klassifizierung von Vaskulitiden, einschließlich EGPA, festgelegt. Diese Kriterien umfassen positiv und negativ gewichtete Parameter. Wenn ein Gesamtscore ≥ 6 erreicht wird, kann ein:e Patient:in mit einer Vaskulitis der kleinen und mittleren Blutgefäße mit 85 % Sensitivität und 99 % Spezifität als EGPA-Patient:in klassifiziert werden (46).

Tabelle 3-1: Klassifikationskriterien der EGPA, 1984 – 2022

Merkmal	Lanham et al., 1984 ^a	ACR, 1990 ^b	ACR/EULAR, 2022 ^c
Asthma	+	+	
Bluteosinophilie ^d	+	+	+5
Extravaskuläre Eosinophilie		+	+2
Vaskulitis	+ ^e	+	f
Neuropathie		+	
Lungeninfiltrate, nicht fixiert		+	
Anomalie der Nasennebenhöhle		+	
Obstruktive Atemwegserkrankung			+3
Nasenpolypen			+3
Mononeuritis multiplex			+1
Positiver Test auf c-ANCA oder PR3-ANCA			-3
Hämaturie			-1

a: Alle mit „+“ gekennzeichneten Merkmale müssen vorhanden sein.
b: Für eine EGPA-Diagnose müssen mindestens vier der sechs mit „+“-gekennzeichneten Merkmale vorhanden sein. Die Zeile Vaskulitis wird in der Zählung nicht berücksichtigt.
c: Es erfolgt eine Einstufung als EGPA, wenn die Gesamtpunktzahl nach der Bewertung ≥ 6 ist.
d: Definition der Bluteosinophilie: Lanham et al. 1984 $>1,5 \times 10^9$ Eosinophile/l; ACR 1990 $>10\%$ der weißen Blutkörperchen im Differentialblutbild; ACR-EULAR 2022 $\geq 1 \times 10^9$ Eosinophile/l.
e: Die Vaskulitis muss mindestens in zwei Organen auftreten.
f: Eine Diagnose einer Vaskulitis der kleinen bis mittleren Gefäße muss bereits vorliegen. Die Vaskulitis ist kein Bestandteil des Kriterienkatalogs.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (44-46)

In der dieser Bewertung zugrunde liegenden Studie MANDARA wurden die bereits in der bei EGPA-Patient:innen durchgeführten MIRRA-Studie verwendeten Kriterien beim Einschluss der Patient:innen angewandt und sind in Modul 4 genau beschrieben.

Neben diesen Klassifikationen erfolgt eine Unterteilung der EGPA-Patient:innen häufig nach ANCA-Status. Trotz der Eingruppierung als AAV sind nur etwa 30 – 40 % der EGPA-Patient:innen ANCA-positiv, die meisten davon haben Autoantikörper gegen MPO (1, 34, 47-49). Daher kann die EGPA in zwei Phänotypen unterteilt werden, die sich durch eine „eosinophile“ (ANCA-negative) oder eine „vaskulitische“ (ANCA-positiv) Form auszeichnen (12). Bei ANCA-positiven Patient:innen werden häufiger eine schnell fortschreitende Glomerulonephritis, palpable Purpura und periphere Neuropathie beobachtet, während bei ANCA-negativen Patient:innen vermehrt Lungen-, Herz- und gastrointestinale Manifestationen auftreten (1-3, 12).

Dieser Dualismus wird durch die Ergebnisse einer genomweiten Assoziationsstudie unterstützt. Diese konnte zeigen, dass sich die assoziierten genetischen Varianten zwischen ANCA-Negativität und ANCA-Positivität unterscheiden (26). Trotzdem resultieren viele der klinischen Manifestationen der EGPA aus beiden pathophysiologischen Mechanismen, d. h. Patient:innen können sowohl "eosinophile" als auch "vaskulitische" Krankheitssymptome aufweisen. Außerdem können ANCA-negative Patient:innen auch klinische Symptome haben, die klassischerweise eher als „vaskulitisch“ eingestuft werden (2). Darüber hinaus ist eine Änderung des ANCA-Status von ANCA-negativ zu ANCA-positiv (Serokonversion) sowie ein ANCA-Anstieg möglich (5). Obwohl der ANCA-Status für die Phänotypisierung der Erkrankung klinisch nützlich sein kann, besteht der derzeitige Konsens darin, dass die Behandlung der EGPA unabhängig vom ANCA-Status erfolgen sollte (3, 9). Demnach gelten die folgenden Empfehlungen für alle EGPA-Patient:innen unabhängig von Subtyp, ANCA-Status oder Genetik (5).

Die Einteilung in zwei Phänotypen nach dem ANCA-Status wird durchaus kontrovers diskutiert. Unter anderem wurde in einer Cluster-Analyse mit Daten von ca. 500 diagnostizierten EGPA-Patient:innen keine klare Aufteilung in ANCA-positive und -negative Subtypen festgestellt. Vielmehr weisen die gewonnenen Erkenntnisse darauf hin, dass die EGPA als ein Krankheitsspektrum und nicht als eine dichotome Erkrankung betrachtet werden sollte (50). Ein weiterer Ansatz zur Einteilung der EGPA untersucht die Kategorisierung in Abhängigkeit von der Eosinophilenzahl im Blut und unabhängig vom ANCA-Status (51). Diese Analysen verdeutlichen die Komplexität der EGPA-Erkrankung, insbesondere im Hinblick auf die Heterogenität der Symptomatik, und belegen den weiterhin hohen Forschungsbedarf auf dem Gebiet der EGPA.

Diagnostik und Krankheitsverlauf

Die EGPA-Diagnosestellung erfolgt unter Berücksichtigung der klinischen Präsentation, Labor- und apparativer Diagnostik (z. B. zur Feststellung des ANCA-Status, Eosinophilenzahl im Blut) sowie ggf. histologischer Untersuchungen (zum objektiven Nachweis einer Vaskulitis). Aktuell existieren keine verbindlichen diagnostischen Kriterien für die EGPA. Die in Tabelle 3-1 dargestellten Klassifikationskriterien besitzen eine bestimmte Sensitivität und Spezifität, sollten aber nicht als Diagnosekriterien verwendet werden, da sie nicht zu diesem Zweck entwickelt wurden. Dementsprechend wird die Verwendung der ACR/EULAR-Kriterien für die Diagnosestellung durch die aktuellen Leitlinien nicht empfohlen (3, 5). Die EGPA-Diagnose sollte anhand von klinischen Merkmalen (Asthma, chronische Rhinosinusitis mit Polypen, Eosinophilie, Neuropathie, Lungeninfiltrate, eosinophile Kardiomyopathie oder Gastroenteritis, Glomerulonephritis), dem objektiven Nachweis einer Vaskulitis (z. B. aus der Histologie) und ggf. dem ANCA-Nachweis gestellt werden (3).

Angesichts der Seltenheit der EGPA, ihres heterogenen klinischen Bildes und der klinischen Überschneidungen mit anderen vaskulitischen oder eosinophilen Erkrankungen ist die Diagnose der EGPA oft schwierig (3). Differenzialdiagnostisch erfolgt die Abgrenzung der EGPA von anderen Kleinvaskulitiden sowie von anderen eosinophilen Erkrankungen (Hypereosinophiles Syndrom, Chronische Eosinophilenpneumonie, Allergische bronchopulmonale Mykose) mit Hilfe der Klassifikationskriterien (Tabelle 3-1). Des Weiteren kommen hierzu die histologisch geprägten Nomenklaturkriterien nach Chapel-Hill zur Anwendung (11).

Bei Patient:innen, die einen typischen Krankheitsverlauf mit Asthma, Eosinophilie und granulomatösen Entzündungen mit Vaskulitis haben, ist die Diagnosestellung weniger herausfordernd. Vor dem Auftreten einer Vaskulitis und/oder Asthma können die EGPA-Symptome jedoch auch anderen Erkrankungen ähneln, was die Diagnosestellung insbesondere bei ANCA-negativen Patient:innen erschwert (52). So können beispielsweise Infekte mit Helminthen (*Toxocara*, *Strongyloides stercoralis*) oder Pilzen (*Aspergillus* spp.) schwere Eosinophilien bzw. allergische bronchopulmonale Aspergillose verursachen (1, 13, 52). Auch eine Abgrenzung gegenüber anderen AAV (GPA, MPA) oder des klinisch heterogenen Hypereosinophilen Syndroms kann mitunter schwierig sein. Zudem liegt bei fast allen EGPA-Patient:innen eine Eosinophilie ($> 10\%$ oder 1.500 Eosinophile pro μl) vor, die durch die Einnahme systemischer Glukokortikoide jedoch maskiert sein und damit die Diagnosestellung verzögern kann (3). Darüber hinaus ist bei Verdacht auf AAV eine Biopsie nicht immer möglich, wenn bspw. der Zugang zum entsprechenden Gewebe nicht gewährleistet ist, ein ungerechtfertigtes Risiko des Verfahrens besteht (z. B. bei Patient:innen, die eine gerinnungshemmende Therapie erhalten) oder die zu erwartende Aussagesicherheit zu gering ist (z. B. liegt die diagnostische Sensitivität von Biopsien der oberen Atemwege und transbronchialen Biopsien bei nur 30 % bzw. 12 %) (3, 4).

Die durchschnittliche Zeitspanne vom Auftreten erster Symptome bis zur EGPA-Diagnosestellung beträgt vier bis zwölf Jahre (35, 36, 53, 54). Diese erfolgt entweder während der eosinophilen oder der späten vaskulitischen Phase (jeweils zu etwa 50 %), wohingegen weniger als 2 % der Patient:innen während der prodromalen Phase diagnostiziert werden (55, 56).

Aufgrund der vielfältigen Symptomatik dieser Systemerkrankung bleibt die EGPA oft jahrelang unerkannt. Darüber hinaus erschwert die Seltenheit der Erkrankung sowie das heterogene Erscheinungsbild die Diagnose. Zudem erfordert der systemische Charakter der EGPA die Beteiligung verschiedener Fachdisziplinen und macht die Diagnosestellung zu einer multidisziplinären Herausforderung (3).

Prognose

Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für EGPA-Patient:innen betragen 97 % bzw. 89 % (47). Mit niedrig dosierten oralen Glukokortikoiden (OCS) (unter 7,5 mg/Tag) lässt sich bei einem Großteil der Patient:innen eine langfristige Remission erreichen (34, 47, 57, 58). Bei einigen Patient:innen tritt jedoch ein Rezidiv auf (59), insbesondere während der Dosisreduktion der oralen Glukokortikoide (57).

Als Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität und Mortalität wurden ein Alter ab 65 Jahre, eine Herzbeteiligung, ein positiver ANCA-Nachweis und eine Hautvaskulitis beschrieben (13, 34, 47, 57, 58).

Zur prognostischen Einschätzung bei EGPA-Diagnose wurde im Jahr 1996 der „Five Factor Score (FFS)“ entwickelt (60) und im Jahr 2009 überarbeitet. Dieser berücksichtigt die folgenden fünf Faktoren: Alter ab 65 Jahre, Herzbeteiligung, Beteiligung des Gastrointestinaltraktes und Niereninsuffizienz (Kreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$) sowie Abwesenheit von Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Symptomen wie bspw. allergische Rhinitis, chronische Sinusitis oder Nasenpolypen (61). Bei Vorhandensein eines der Symptome wird jeweils ein Punkt vergeben. Nach dem überarbeiteten FFS lag die 5-Jahres-Sterblichkeitsrate für einen FFS = 0, 1 und ≥ 2 bei jeweils 9 %, 21 % und 40 % (61).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Benralizumab umfasst erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA (62).

Die EGPA weist keine Geschlechtsspezifität auf, Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen (43). Zudem können Personen jeden Alters erkranken, wobei unterschiedliche Angaben zum mittleren Erkrankungsalter bei der Erstmanifestation der EGPA vorliegen (38 – 54 Jahre (13), 48 Jahre (63) bzw. 50 – 60 Jahre (7)). Eine EGPA-Erkrankung tritt bei Kindern und Personen über 65 Jahren sehr selten auf (64).

Die Größe der Zielpopulation in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht wird in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

Die Patient:innen der Zielpopulation leiden unter einer hohen Krankheitslast. Die schweren körperlichen Symptome der EGPA haben einen erheblichen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen. Dabei kann sich die Erkrankung auf verschiedenste Organe auswirken; bspw. entwickeln die Patient:innen pulmonale, kardiale oder neurologische Manifestationen oder weisen eine Beteiligung der Nieren, der Haut oder des Gastrointestinaltraktes auf. Das symptomatische Spektrum ist patientenindividuell unterschiedlich und umfasst unter anderem Asthma, Lungeninfiltrate, die sich als Husten und Dyspnoe äußern, Neuropathie, Kardiomyopathie mit akuter Herzinsuffizienz, Proteinurie, Glomerulonephritis sowie Pankreatitis (1, 35, 37, 38, 65). Die allgemeine Lebensqualität wird von EGPA-Patient:innen niedriger eingeschätzt als in der Gesamtbevölkerung (66-68). Aber auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels spezifischer Fragebögen für Asthma, sinusale Symptome, Neuropathie und Müdigkeit, ist bei EGPA-Patient:innen eingeschränkt (68-71). Dabei spielen zum einen die teilweise unkontrollierte Asthma-Symptomatik eine entscheidende Rolle, zum anderen aber auch die neuropathischen Schmerzen sowie die Fatigue, die das alltägliche sowie das Arbeitsleben beeinträchtigen (68, 69, 72). Zudem beeinflussen Depression und Angststörungen die Alltagsbewältigung von Patient:innen mit systemischen Vaskulitiden (73).

Das Ziel der Behandlung von Patient:innen mit EGPA ist das Erreichen einer Langzeitremission. Mit den derzeitigen Behandlungen lässt sich die Krankheit jedoch nur unzureichend kontrollieren und die Patient:innen rezidivieren häufig oder erreichen keine Remission (36, 43). Etwa ein Drittel der EGPA-Patient:innen erleidet ein Rezidiv, welches einen Krankenhausaufenthalt erfordert (74). Bei einem Rezidiv oder einer refraktären Erkrankung wird die orale Glukokortikoid-Dosis erhöht. Bei schweren EGPA-Erkrankungen mit aktiven organbedrohenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen erhalten die Patient:innen hochdosierte orale Glukokortikoide zusammen mit Cyclophosphamid oder Rituximab (3, 4). Diese Interventionen sind jedoch mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen und Toxizitäten verbunden, bspw. wird eine Behandlung mit Cyclophosphamid mit einem erhöhten Infertilitätsrisiko, einem erhöhten Tumorrisiko sowie mit einer Knochenmarktoxizität in Verbindung gebracht (75-77). Die Gabe von Glukokortikoiden ist unter anderem auch mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert (78-80). Eine aktuelle Analyse mittels des Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI) bewertete die Auswirkungen einer Glukokortikoid-Therapie im Zeitlauf und deren Veränderung zwischen zwei Zeitpunkten. Der GTI ist in der Indikation Asthma validiert und berücksichtigt diverse OCS-bedingte Toxizitäten in neun Domänen wie bspw. Infektionen, mineralische Knochendichte oder neuropsychiatrische Auswirkungen mithilfe von 47 Items. Eine prospektive Studie zum GTI in AAV zeigt, dass bei Patient:innen ab einer kumulativen Glukokortikoid-Dosis ab 935 mg die Wahrscheinlichkeit einer klinisch bedeutsamen Veränderung des GTI-Scores - sprich einer Glukokortikoid-bedingten Toxizität - bei 80 % liegt (81). Diese Therapie-bedingten Nebenwirkungen erhöhen zusätzlich die Krankheitslast und unterstreichen den verbleibenden therapeutischen Bedarf für Patient:innen mit EGPA (Abschnitt 3.2.2).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie

Das übergeordnete Ziel der EGPA-Therapie ist das Erreichen und Aufrechterhalten einer Remission. Um lebensbedrohliche Verläufe zu verhindern, wird die Vermeidung bzw. Rückbildung von Symptomen und Organfunktionsstörungen angestrebt (13, 82). Darüber hinaus konzentriert sich die Behandlung auf die Reduktion der Krankheitsaktivität, die Normalisierung der Eosinophilenzahl, sowie auf die Vermeidung von Langzeitschäden und die Verbesserung der Lebensqualität (13, 82).

Für die Beschreibung der EGPA-Behandlung werden aktuelle Empfehlungen aus europäischen evidenzbasierten Leitlinien herangezogen (3, 4). Eine deutsche S1-Leitlinie stammt aus dem Jahr 2017 (82). Zudem wurde in diesem Jahr eine aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden veröffentlicht, in der eine tägliche Glukokortikoid-Dosis von 5 – 7,5 mg empfohlen wird (5). Im Vergleich zu den anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist die Datenlage klinischer Studien mit EGPA-Patient:innen am geringsten. Vorangegangene Empfehlungen basierten daher unter anderem auf Erkenntnissen aus der GPA- und MPA-Erkrankung und schlossen auch für EGPA nicht zugelassene Therapien mit ein. Im Jahr 2023 publizierten Hellmich et al. im Rahmen der EULAR erstmalig getrennte Empfehlungen für EGPA-Patient:innen (4). Dies trifft ebenfalls für die neu veröffentlichte S3-Leitlinie zu und spiegelt einerseits den Fortschritt der klinischen Forschung im Therapiegebiet der EGPA und andererseits die Verbesserung der klinischen Versorgung für EGPA-Patient:innen wider (5).

Die Remission als primäres Ziel der Behandlung wird als Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität, verbunden mit einer täglichen Glukokortikoid-Dosis von maximal 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag, definiert. Die Krankheitsaktivität wird durch den BVAS bestimmt (3). Der BVAS-Fragebogen dient zur Einschätzung des Ansprechens der Therapie und ist in neun organbasierte Abschnitte unterteilt, wobei jeder Abschnitt Symptome und Manifestationen abfragt, die für die jeweilige Organbeteiligung bei systemischer Vaskulitis typisch sind. Auf dem Bewertungsbogen wird das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein jedes Merkmals festgehalten, jedes Element wird gewichtet, und für jedes Organsystem wird eine maximale Gesamtpunktzahl vergeben. Die Gesamtpunktzahl für alle neun Organsysteme gibt Aufschluss über die Krankheitsaktivität der Patient:innen zum Zeitpunkt der Bewertung (83-85). Ein BVAS von null zeigt die Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität und definiert damit eine Teilkomponente der Remission (3).

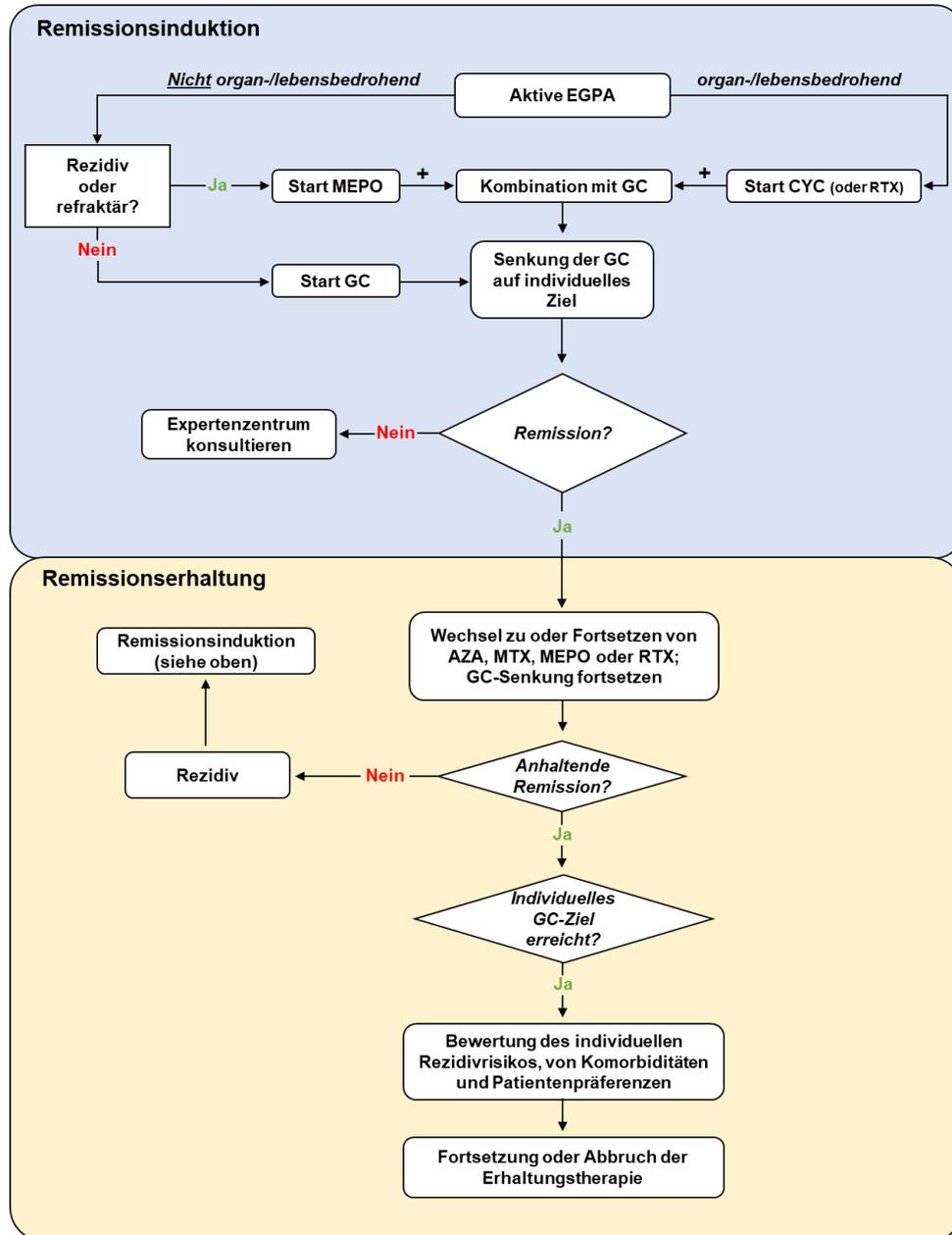
Während der BVAS als Instrument zur Einschätzung des Ansprechens auf die Behandlung empfohlen wird, dient der FFS (siehe Abschnitt 3.2.1, Prognose) einer orientierenden Vorhersage des Mortalitätsrisikos und damit der Erkennung eines prognostisch ungünstigen Verlaufs.

Die aktuellen Therapieempfehlungen der EULAR berücksichtigen initial den Schweregrad der EGPA-Erkrankung, indem zum einen in aktiv organbedrohende oder lebensbedrohliche und zum anderen in nicht aktiv organbedrohende oder lebensbedrohliche Krankheitsformen unterschieden wird (4). Eine exemplarische Zuordnung der jeweiligen Manifestationen in Abhängigkeit des Schweregrades ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Beispiele für organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestationen und nicht organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestationen bei Patient:innen mit AAV

Beispiele für potenziell organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestationen^a	Beispiele für potenziell nicht organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestationen^a
Glomerulonephritis	Nasale oder paranasale Beteiligung ohne (erosive) knöcherner Beteiligung / Knorpeldestruktion / olfaktorische Dysfunktion / Ertaubung
Alveoläre Hämorrhagie	Hautbeteiligung ohne Ulzeration
Meningeale Beteiligung	Myositis (Skelettmuskulatur)
Beteiligung des Zentralnervensystems	Lungenrundherde ohne Kavernenbildung
Retrobulbäre Orbitabeteiligung	Episkleritis
Herzbeteiligung	
Mesenteriale Beteiligung	
Mononeuritis multiplex	
<p>a: Dies sind nur Beispiele für typische Krankheitsmanifestationen; es existieren viele weitere Manifestationen der AAV. Der Schweregrad der Erkrankung kann bei einzelnen Patient:innen unterschiedlich sein (z. B. kann eine Skleritis unter bestimmten Umständen organbedrohend werden).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4)</p>	

Neben der Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Krankheitsschwere sowie des Mortalitätsrisikos erfolgt die Wahl der EGPA-Therapie in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs (Erstmanifestation, Rezidiv oder refraktäre Erkrankung). Bei aktiver Erkrankung erfolgt zunächst eine Therapie zur Remissionsinduktion (Abbildung 3-3) (4, 86).



Quelle: Modifiziert aus Hellmich et al. 2023 (4)

Abbildung 3-3: Der EULAR Algorithmus 2022 zur Behandlung der EGPA. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Remissionsinduktion

Therapieempfehlungen für EGPA-Patient:innen mit aktiver organbedrohender oder lebensbedrohlicher Manifestation

Im Folgenden wird zunächst der empfohlene Therapie-Algorithmus für EGPA-Patient:innen mit aktiver organbedrohender oder lebensbedrohlicher Manifestation beschrieben (Abbildung 3-3). Sowohl die aktuellen Empfehlungen der EULAR sowie die evidenzbasierte europäische Leitlinie von Emmi et al.– beide Publikationen erschienen im Jahr 2023 – als auch die vor Kurzem veröffentlichte S3-Leitlinie empfehlen den Einsatz von hoch dosierten Glukokortikoiden in Kombination mit dem Immunsuppressivum Cyclophosphamid oder dem B-Zell-depletierenden Antikörper Rituximab zur Induktion der Remission (3, 4). Weder Cyclophosphamid noch Rituximab sind für die EGPA-Behandlung zugelassen, besitzen jedoch eine Zulassung für die MPA (Rituximab) bzw. GPA (Cyclophosphamid und Rituximab) und werden für diese beiden AAV empfohlen und regelhaft angewendet (82, 87, 88). Diese Empfehlung gilt sowohl im Falle einer Erstmanifestation als auch bei einem Rezidiv mit aktiver organbedrohender oder lebensbedrohlicher Manifestation (5).

Therapieempfehlungen für EGPA-Patient:innen ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation

Das Behandlungsschema zur Remissionsinduktion für EGPA-Patient:innen ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation wird in den EULAR-Empfehlungen und in der aktuellen S3-Leitlinie in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs dargestellt (3, 4, 88). Dabei wird zwischen Erstmanifestation sowie rezidivierendem oder refraktärem Krankheitsverlauf unterschieden, wobei eine refraktäre EGPA als unveränderte oder erhöhte Krankheitsaktivität nach vier Wochen angemessener Remissionsinduktionstherapie definiert ist (4, 88). Patient:innen mit neu aufgetretener EGPA ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation werden Glukokortikoide in einer OCS-Zieldosis von 7,5 mg, bzw. 5 bis 7,5 mg empfohlen (3-5). Die Behandlung mit Glukokortikoiden allein führt bei mehr als 90 % der Patient:innen mit nicht schwerer EGPA-Erkrankung zur Remission (58, 89). Jedoch erleidet ein Großteil dieser Patient:innen Rezidive, sobald die Glukokortikoid-Dosis reduziert wird (58, 89). In der klinischen Praxis wurden Patient:innen mit diesem Krankheitsverlauf bisher mit einer vorübergehenden Dosiserhöhung der Glukokortikoide oder einer Kombinationstherapie aus Glukokortikoiden und Immunsuppressiva behandelt (4, 82). Aufgrund des erheblichen Nebenwirkungsprofils ist die Reduktion auf eine möglichst niedrige Glukokortikoid-Dosis – auch mit Blick auf die lebenszeitliche Kumulation – neben der Krankheitskontrolle allerdings ein zentrales Therapieziel. Seit der Zulassung von Mepolizumab steht der rezidivierenden Patientenpopulation eine Glukokortikoid-sparende Therapieoption zur Verfügung. Dementsprechend empfehlen die Leitlinien rezidivierenden oder refraktären Patient:innen ohne aktive organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestation zur Remissionsinduktion die Behandlung mit Glukokortikoiden und Mepolizumab (3, 4).

Remissionserhalt

Im Falle einer erfolgreichen Remissionsinduktion wird in der Remissionserhaltung eine Reduzierung der Glukokortikoide bei gleichzeitiger Krankheitskontrolle angestrebt (3, 4). Dementsprechend wird die Anwendung einer Glukokortikoid-sparenden Therapie empfohlen. Die empfohlene Therapie zur Remissionserhaltung folgt dem zum Behandlungszeitpunkt vorliegenden klinischen Bild (4, 5). Zwecks Remissionserhaltung wird derzeit empfohlen, eine Therapie mit Mepolizumab oder auch Methotrexat, Rituximab oder Azathioprin zu erwägen (5). Es wird empfohlen, die Erhaltungstherapie mindestens 24 Monate nach Erreichen der Remission fortzuführen (82, 88).

Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf der EGPA-Patient:innenpopulation ergibt sich zum einen aus der Krankheitslast der systemisch auftretenden, rezidivierenden oder refraktären Erkrankung an sich, verbunden mit einem hohen Rezidivrisiko, und zum anderen aus den limitierten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen mit teils ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil, insbesondere der Glukokortikoid-Basistherapie.

Die EGPA per se stellt durch ihren systemischen Krankheitscharakter und die damit verbundene Krankheitslast eine zunehmende Einschränkung für die betroffenen Patient:innen dar. Die symptomatischen Manifestationen, verursacht durch eosinophile Entzündungen, können dabei mehrere Organe betreffen und von schwerwiegendem bis lebensbedrohendem Ausmaß sein. Hauptsächlich sind die Atemwege, das periphere Nervensystem, das Herz, die Nieren und der Gastrointestinaltrakt betroffen (1). Zu den häufigsten Komplikationen zählt persistierendes Asthma, welches bei 95 – 100 % der EGPA-Patient:innen auftritt und bei einem Großteil der Patient:innen schwerwiegend ist und damit eine hochdosierte Behandlung erfordert (35, 37). Oftmals leiden die Betroffenen trotz Langzeitbehandlung mit oralen Glukokortikoiden über Jahre an schwerem oder unkontrolliertem Asthma sowie einer Einschränkung der Lungenfunktion (35, 90). Zudem ist das Asthma häufig von HNO-Manifestationen wie bspw. chronischer Rhinosinusitis (etwa 75 % der EGPA-Patient:innen) und Nasenpolypen (50 - 60 % EGPA-Patient:innen) begleitet, was sich symptomatisch in gesteigerter Nasensekretion, Nasenatmungsbehinderung, Geruchs- und Geschmacksminderung oder Gesichtsschmerzen mit Druckgefühl über den Nasennebenhöhlen äußern kann (7, 35, 37). Eine Vielzahl der Patient:innen mit Nasenpolypen erfährt einen komplizierten Verlauf, der einen chirurgischen Eingriff zur Folge hat. Jedoch besteht nach der operativen Entfernung ein hohes Risiko für Rezidive (35, 91).

Ein EGPA-Verlauf ist mit der krankheitsbedingten eosinophilen Infiltration der Organe assoziiert (37). Je nach Lokalisation der Eosinophilen-Infiltrate, ergibt sich eine variable Symptomatik. Bei etwa 40 - 60 % der Patient:innen bilden sich Lungeninfiltrate, die klinisch mit Husten und Dyspnoe einhergehen (1, 7, 36). Etwa 30 bis 45 % der Patient:innen haben kardiale Manifestationen, welche mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen (1, 92, 93). Häufig klagen Patient:innen über Schmerzen in der Brust und Dyspnoe (37, 65, 93, 94).

Eine kardiale Beteiligung kann sich klinisch in Form von Kardiomyopathie mit akuter Herzinsuffizienz, Perikarditis oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herztod äußern (7, 35, 65). Zudem leidet ein Teil der Patient:innen (20 -30 %) an Beschwerden im Gastrointestinaltrakt, die sich symptomatisch als unspezifische Bauchschmerzen, Diarrhö, Nausea oder leichte Blutungen bis hin zu schwerwiegenden Komplikationen wie Pankreatitis, Darmverschluss oder einer Darmperforation darstellen (1, 35, 37, 38, 95). Ebenso kann, bedingt durch die Vaskulitis, das Nervensystem geschädigt werden. Dabei zeigen sich bei mehr als der Hälfte der EGPA-Patient:innen Manifestationen des peripheren Nervensystems, die sich bspw. als Mononeuritis multiplex oder durch eine systemische Polyneuropathie äußern, wobei die Betroffenen über Taubheit, Brennen, Schmerzen, Gliederschwäche und andere sensorische Störungen klagen (1, 38, 96). Neurologische Manifestationen des ZNS, u. a. Hirnnervenparese, Hirnblutungen, Sehstörungen oder Schlaganfall, sind seltener, aber ebenfalls für die EGPA beschrieben (7, 97). Darüber hinaus können Manifestationen der Haut, in Form von palpabler Purpura, schmerzhaften subkutanen Knoten oder auch unspezifischen Veränderungen wie bspw. Exanthem, Urtikaria, Pusteln und Pruritus auftreten. Etwa 25 % der Patient:innen weisen eine Nierenbeteiligung auf, die sich als asymptomatische Hämaturie oder Proteinurie sowie als terminale Niereninsuffizienz bei rapid progressiver Glomerulonephritis äußern kann (34, 37, 41).

Dies zeigt deutlich, dass EGPA-Patient:innen auf Grund des systemischen Charakters der Erkrankung einer erheblichen Krankheitslast mit einem vielfältigen symptomatischen Spektrum ausgesetzt und damit entscheidend in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Die allgemeine Lebensqualität wird von EGPA-Patient:innen niedriger eingeschätzt als in der Gesamtbevölkerung (66-68). Zusätzlich zur Beeinträchtigung durch die beschriebene klinische Symptomatik der betroffenen Organe berichten Patient:innen von einer Fatigue und damit verbundenen verminderten Leistungsfähigkeit, was sich direkt auf den Alltag und das Arbeitsleben auswirkt und damit die Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigt (68, 98). Zudem beeinflussen Depression und Angststörungen die Alltagsbewältigung von Patient:innen mit systemischen Vaskulitiden (99).

Darüber hinaus leitet sich der therapeutische Bedarf aus dem Rezidivrisiko nach erfolgter Remission ab (34, 43, 47, 58). Bei ca. einem Drittel der EGPA-Patient:innen, die ein Rezidiv erleiden, ist ein Krankenhausaufenthalt erforderlich (74). Rezidive erhöhen das Risiko für dauerhafte Gewebe- und Organschäden und stellen eine enorme Herausforderung für den Behandlungserfolg der EGPA dar.

Neben der Krankheitslast ergibt sich der therapeutische Bedarf aus der unzureichenden Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien und den starken Nebenwirkungen, insbesondere der regelhaft eingesetzten Glukokortikoid-Therapie, welche eine konstante Säule der EGPA-Behandlung darstellt. Die hohe Dosierung über einen langen Zeitraum ist jedoch mit einem erhöhten Risiko Kortikoid-bedingter Nebenwirkungen verbunden (100).

Für Patient:innen mit schwerem Asthma und einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden zeigt sich ein erhöhtes Risiko für unter anderem Infektionen wie Lungenentzündungen, Diabetes, Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Katarakte, Adipositas, Schlafapnoe und Bluthochdruck sowie psychiatrische Erkrankungen wie Angstzustände und Depressionen (78-80). In diesem Kontext spielt die Cushing-Schwelle für Prednison von 7,5 mg/Tag eine zentrale Rolle. Ein langfristiges Überschreiten dieser Dosis ist mit schweren Glukokortikoid-bedingten Nebenwirkungen verbunden (101). Bei Patient:innen ab einer kumulativen Glukokortikoid-Dosis von 935 mg liegt die Wahrscheinlichkeit einer klinisch bedeutsamen Veränderung des GTI-Scores – also einer Glukokortikoid-bedingten Toxizität – bei 80 % (81). Eine Glukokortikoid-Behandlung mit 7,5 mg/Tag über einen Zeitraum von sechs Monaten führt bei AAV-Patient:innen nachweislich zu vermehrten schwerwiegenden Infektionen wie Sepsis und Lungenentzündungen sowie zu erhöhter Mortalität (102). Dementsprechend wird in der AAV-Therapie häufig eine schnellstmögliche Reduzierung der Glukokortikoid-Dosis unter die Cushing-Schwelle beabsichtigt (3, 4). Obgleich im Rahmen der Leitlinien eine Zieldosis von 7,5 mg angestrebt wird, ist jedoch erst bei einer langfristigen Glukokortikoid-Therapie mit einer Dosierung von ≤ 5 mg/Tag von einem akzeptablen geringen Ausmaß an unerwünschten Ereignissen auszugehen (100). Demzufolge wurde in die neue S3-Leitlinie eine OCS-Zieldosis von 5 bis 7,5 mg aufgenommen (5). Dies zeigt deutlich, dass eine dauerhafte Glukokortikoid-Therapie zusätzlich zur Belastung durch die EGPA zu einer gesteigerten Krankheitslast sowie verminderter Lebensqualität beitragen kann und begründet das Therapieziel der Dosisminimierung von Glukokortikoiden im Therapieverlauf der EGPA.

Die derzeit im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen sind stark limitiert. Bisherige Behandlungsempfehlungen basierten zum Teil auf Erkenntnissen aus anderen AAV und schlossen auch für die EGPA nicht zugelassene Arzneimittel mit ein. Der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab bietet der EGPA-Patient:innenpopulation seit November 2021 die erste spezifisch wirksame sowie neben Glukokortikoiden auch die erste im Anwendungsgebiet zugelassene Option zur Glukokortikoid-sparenden Therapie. In der zugrundeliegenden Zulassungsstudie (MIRRA) verlängerte die Zusatzbehandlung Mepolizumab die kumulative Zeit in Remission im Vergleich zur Zusatzbehandlung mit Placebo bei Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestationen (103). Jedoch erreichten 47 % der mit Mepolizumab behandelten Patient:innen den primären Remissionsendpunkt (kumulierte Dauer der Remission mit BVAS = 0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) nicht, welches den weiterhin bestehenden Bedarf an Behandlungsalternativen für eine EGPA-Erkrankung widerspiegelt.

Zusammengefasst ergibt sich für die Zielpopulation ein hoher therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und zielgerichtete Zusatzbehandlung, welche die Krankheitskontrolle bei EGPA durch Eindämmung oder Reduktion der chronischen eosinophilen Entzündung verbessert, die Glukokortikoid-Gabe verringert und die gleichzeitig gut verträglich ist.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Benralizumab

Benralizumab ist ein anti-eosinophiler, humanisierter, afucosylierter, monoklonaler Antikörper (Immunglobulin G1 (IgG1), kappa), der spezifisch an die alpha-Untereinheit des menschlichen IL-5-Rezeptors (IL-5R α) bindet und sich damit vom Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab unterscheidet. Der IL-5-Rezeptor wird spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert. Das Fehlen von Fucose im kristallisierbaren Fragment (Fc)-Bereich von Benralizumab führt zu einer hohen Affinität von Benralizumab zu Fc γ RIII-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen, wie z. B. Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Dies führt durch eine verstärkte antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) zur Apoptose von Eosinophilen und Basophilen, wodurch die eosinophile Entzündung reduziert wird (62).

Dies ist durch Studienergebnisse belegt: Die Daten zeigen eine deutlich schnellere und stärkere Reduktion der Eosinophilenkonzentration im Blut bei der Behandlung von eosinophilem Asthma mit Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab (siehe Erläuterungen in Modul 2) (104, 105).

Die in diesem Dossier vorgestellte MANDARA-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit einer *Add-on*-Therapie mit Benralizumab im Vergleich zu einer Zusatzbehandlung mit Mepolizumab bei der Behandlung von EGPA-Patient:innen.

In der MANDARA-Studie zeigte sich für die steroidfreie Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag), die den maximalen Therapieerfolg darstellt, zu W36 und 48 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Benralizumab (RR [95 %-KI]: 2,192 [1,012; 4,749], p=0,047). Die anhaltende steroidfreie Remission wird mit dem präspezifizierten Abstand von 12 Wochen bestätigt. Zu W36 und 48 erreichten unter Benralizumab 16 von 70 Patient:innen eine steroidfreie Remission, während diese unter Mepolizumab nur bei 8 von 70 Patient:innen erreicht werden konnte. Auch für die „steroidfreie Remission innerhalb der ersten 24W und Erhalt bis W52“ zeigte sich ein numerischer Vorteil.

Die Analyse zur durchschnittlichen OCS-Dosisreduktion ergab, dass zum Auswertungszeitpunkt W49-52 statistisch signifikant mehr Patient:innen im Benralizumab-Arm die OCS-Behandlung komplett absetzen (OCS-Dosisreduktion auf 0 mg/Tag) konnten als im Mepolizumab-Arm. Die Anzahl Patient:innen, die unter Benralizumab die OCS-Therapie komplett absetzen konnten, lag unter Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab zu W49-52 sogar bei 29 im Vergleich zu 18 von 70 Patient:innen (RR [95 %-KI]: 1,708 [1,060; 2,752], p=0,028). Diese Ergebnisse sind von klinischer Relevanz und sind von bedeutendem Interesse im Hinblick auf eine Abschwächung oder gar Vermeidung schwerwiegender OCS-vermittelter Symptome.

Bezüglich des Endpunktes Sicherheit waren alle Ergebnisse hinsichtlich der UE zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Langzeitsicherheit unter einer Therapie mit Benralizumab wurde in verschiedenen Studien an Asthma-Patient:innen untersucht (mediane Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren; Spanne: 8,5 Monate – 5,3 Jahre (62)).

Das Sicherheitsprofil dieser Langzeitstudien entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Benralizumab.

Benralizumab bietet der vulnerablen EGPA-Patientenpopulation eine neue Möglichkeit zur Glukokortikoid-sparenden Therapie, wirkt im Vergleich zu Mepolizumab schneller und effektiver und zeichnet sich durch einen differenten Wirkmechanismus sowie durch ein gutes Sicherheitsprofil aus.

Fazit

In der Gesamtschau ergeben sich für die EGPA-Patientenpopulation zweierlei Herausforderungen: Einerseits kann mit den etablierten Therapien oft keine langanhaltende oder gar keine Remission erreicht werden (34, 47, 58) und andererseits sind insbesondere die eingesetzten Glukokortikoide mit schwerwiegenden direkten sowie langfristig kumulierten medikationsassoziierten Nebenwirkungen verbunden (79, 81).

Aufgrund des anti-entzündlichen und spezifisch auf die Depletion der Eosinophilen gerichteten Wirkmechanismus (vgl. Modul 2) kann Benralizumab als *Add-on*-Therapie in der Zielpopulation sowohl bzgl. einer steroidfreien Remission als auch einer Reduktion der durchschnittlichen OCS-Dosis auf 0 mg/Tag zu einer guten Krankheitskontrolle beitragen. Das Sicherheitsprofil von Benralizumab war vergleichbar mit dem von Mepolizumab (vgl. Modul 4).

Mit Benralizumab steht nun eine neue zielgerichtete, im Anwendungsgebiet zugelassene, wirksame und verträgliche Therapieoption für die vulnerable EGPA-Patient:innenpopulation zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Benralizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA (62).

Publizierte Epidemiologiedaten zur EGPA

Die EGPA ist eine seltene Erkrankung, deren Prävalenz durch Orphanet mit 1-9/100.000 Einwohner:innen angegeben wird (106).

Angaben zu Inzidenz und Prävalenz weisen eine große Heterogenität auf. Die jährliche Inzidenz wurde in einem Review aus dem Jahr 2005 basierend auf Publikationen aus den Ländern Norwegen, dem Vereinigten Königreich, Deutschland und Spanien mit 0,5 bis 4,2 Fällen pro Million (Mio.) Einwohner:innen (Deutschland: 1/Mio. Einwohner:innen) angegeben. Für die jährliche Prävalenz wurden Daten aus Frankreich, Schweden, Norwegen, dem Vereinigten Königreich und Deutschland zu Grunde gelegt und eine Prävalenz von 2 bis 38 Fälle pro Mio. Einwohner:innen ermittelt, wobei für Norddeutschland 7 Fälle pro Mio. Einwohner:innen und für Süddeutschland 2 Fälle pro Mio. Einwohner:innen geschätzt wurden (107). Eine neuere Meta-Analyse auf Basis von verschiedenen Kohorten europäischer Länder aus dem Zeitraum 1992 bis 2013 kam auf eine mittlere jährliche Inzidenz von 1,07 (95%-KI: 0,79 – 1,45) pro Mio. Einwohner:innen bzw. eine mittlere jährliche Prävalenz von 12,13 (95%-KI: 6,98 – 21,96) pro Mio. Einwohner:innen (43).

Die beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien könnte zum Teil auf die Anwendung unterschiedlicher Klassifizierungskriterien für EGPA zurückzuführen sein (43).

Im Rahmen der Nutzenbewertung zu Mepolizumab (108) wurde eine auf Krankenkassendaten bis einschließlich 2019 basierende Sekundärdatenanalyse zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz durchgeführt. Die Analyse erfolgte durch das Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) in Kooperation mit dem Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2).

Für das vorliegende Dossier wurden zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz Krankenkassendaten aus dem Mepolizumab-Nutzendossier aus dem Jahr 2019 zugrunde gelegt. Zur Ableitung der Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2024 für das vorliegende Dossier erfolgte eine Extrapolation der Daten aus dem Mepolizumab-Nutzendossier.

Die Berechnungen hierzu sind der beigelegten Excel-Tabelle zu entnehmen (109). Es bestehen minimale Abweichungen zum Nutzendossier von Mepolizumab, welche möglicherweise auf Rundungen sowie dem fehlenden Zugang zu den Rohdaten der Sekundärdatenanalyse zurückzuführen sind. Diese Abweichungen sind allerdings für die Gesamtaussage unerheblich.

Epidemiologie aus Sekundärdatenanalyse

Inzidenz und Prävalenz

Basierend auf der Analyse von Sekundärdaten des Mepolizumab-Nutzendossiers und der Anwendung einer jährlichen Wachstumsrate zur Prognose ergibt sich für das Jahr 2024 eine Inzidenz von 635 Patient:innen mit EGPA. Dies entspricht einer Rate von 0,75 Patient:innen pro 100.000 Personen. Die Prävalenzdaten für 2024 werden mit 4.404 Patient:innen angegeben. Die Prävalenzrate beträgt somit 5,21 Patient:innen pro 100.000 Personen.

Diese Werte liegen innerhalb der in der Literatur angegebenen Spannen.

Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der EGPA in Deutschland im Jahr 2024

Jahr	Bevölkerung DE	Inzidenz		Prävalenz	
		n DE ^a [Spannbreite]	Rate pro 100.000 ^b	n DE ^c [Spannbreite]	Rate pro 100.000 ^b
2024	84.620.800	635 [584; 684]	0,75	4.404 [4.259; 4.553]	5,21

a: Berechnungen erfolgten in Anlehnung an das Mepolizumab-Nutzendossier (59) unter Anwendung einer Compound Annual Growth Rate (CAGR) von 0,0029 basierend auf der Inzidenz von 625 inzidenten Patient:innen im Jahr 2019 (Daten von entstammen der Sekundärdatenanalyse von Mepolizumab). Das Ergebnis wurde aufgerundet.

b: Die Rate beruht auf dem Verhältnis aus Anzahl der Patient:innen in Deutschland im Verhältnis zur jahresaktuellen Bevölkerung Deutschlands. Die angegebene Bevölkerungszahl basiert auf einer Bevölkerungsvorausberechnung unter Annahme eines moderaten Wachstums (110).

c: Zahlen zur Prävalenz (n DE) wurden auf der Datengrundlage der GKV-Sekundärdatenanalyse aus dem Mepolizumab-Nutzendossier (2014-2019) basierend auf der Prävalenz von 3.234 und unter Anwendung einer CAGR von 0,0636 auf das Jahr 2024 extrapoliert. Das Ergebnis wurde aufgerundet.

Quelle: (109)

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden

Die Inzidenz und Prävalenz der EGPA weist keine Geschlechtsspezifität auf (43). Das mittlere Alter liegt je nach Publikation zwischen 38 und 54 Jahren (13), bei 48 Jahren (63) bzw. zwischen 50 und 60 Jahren (7).

Datenbasis

Zur Analyse der Sekundärdaten wurden Informationen aus der Forschungsdatenbank des InGef in Kooperation mit dem WIG2 herangezogen. Die InGef-Datenbank beinhaltet anonymisierte Verlaufsdaten von etwa 8,8 Millionen Versicherten, die sich auf 52 Krankenkassen aus ganz Deutschland verteilen. Diese Daten können über einen Zeitraum von bis zu sechs Kalenderjahren verfolgt werden.

Die Datenbank ist repräsentativ für die deutsche GKV-Bevölkerung, insbesondere in Bezug auf Alter, Geschlecht und Morbidität und ermöglicht daher eine Extrapolation auf die gesamte GKV-Bevölkerung. Der Stichprobenumfang, auf dem die Analyse des Mepolizumab-Nutzendossiers basiert, beruht auf circa 4 Millionen Patient:innen pro Jahr mit einer Beobachtungsperiode vom 01. Januar 2014 bis zum 31. Dezember 2019 (59).

Datenerhebung zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz

Zwecks Herleitung der Inzidenz und Prävalenz der EGPA wurde auf die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification (ICD-10-GM)-Kodierung zurück gegriffen. Die EGPA ist über den Diagnosecode M30.1 definiert. Dieser Code beinhaltet neben der EGPA auch die Panarteriitis mit Lungenbeteiligung inkl. allergischer Granulomatose [Churg-Strauss-Granulomatose], was zu einer potenziellen Überschätzung der Anzahl der Patient:innen führt.

Personen wurden in der InGef-Datenbank als EGPA-Patient:innen in einem Beobachtungsjahr berücksichtigt, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

- Diagnose gemäß ICD-10-GM-Code M30.1,
 - entweder als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose **oder**
 - als zwei nachgewiesene ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen innerhalb des jeweiligen Studienjahres (M2Q-Kriterien).
- Bei verifizierten ambulanten Diagnosen musste zusätzlich eine Verschreibung von
 - Kortikosteroiden oder Cyclophosphamid oder Ciclosporin oder Rituximab oder Leflunomid oder Mycophenolsäure oder Methotrexat oder Azathioprin in mindestens einem der Quartale, in denen EGPA diagnostiziert wurde, erfolgt sein.

Es wurden nur Patient:innen einbezogen, die während des gesamten Untersuchungszeitraums ununterbrochen bei ihrer Krankenkasse versichert waren. Eine kontinuierliche Versicherung war sowohl im vorherigen Kalenderjahr als auch im jeweiligen Studienjahr erforderlich. Patient:innen mit der Diagnose M30.1 im Jahr vor dem Studienjahr wurden von der Inzidenzberechnung ausgeschlossen (59).

Datenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenzdaten wurde im Rahmen einer Querschnittsstudie für die Jahre 2014-2019 berechnet. Jedes Jahr wurde demzufolge als Studienjahr definiert.

Die Inzidenz wurde unter Berücksichtigung eines diagnosefreien Baseline-Zeitraums von einem Kalenderjahr vor dem entsprechenden Studienjahr berechnet, somit umfasst die Inzidenz, im Gegensatz zur Prävalenz, die Studienjahre 2015 bis 2019.

Inzidenz und Prävalenz wurden nach Alter und Geschlecht (männlich, weiblich) stratifiziert und auf die Bevölkerung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert. Als Datenquellen dienten die amtliche Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (110) sowie die Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (KM 6-Statistik) (111).

Die folgenden Formeln werden für die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz pro Studienjahr verwendet:

$$\text{Prävalenz}_i = \frac{\text{Anzahl identifizierter Patient: innen im Studienjahr}_i}{\text{Gesamtzahl Patient: innen in der InGef – Datenbank im Studienjahr}_i}$$

$$\text{Inzidenz}_i = \frac{\text{Anzahl identifizierter Patient: innen im Studienjahr}_i}{\text{Gesamtzahl der betrachteten gefährdeten Patient: innen in der InGef – Datenbank}_i}$$

Limitationen zur Berechnung der Inzidenz und Prävalenz

Die in dem vorliegendem Nutzendossier präsentierten Zahlen und Berechnungen entstammen, wie eingangs erwähnt, der Sekundärdatenanalyse des Mepolizumab-Nutzendossiers (59). Zur Bestimmung der Inzidenz wurden die Daten aus dem Mepolizumab-Nutzendossier unter Anwendung einer Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate, CAGR) fortgeschrieben.

Insgesamt unterliegt die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der EGPA verschiedenen Einschränkungen. Eine bedeutende Limitation besteht in der Seltenheit der Krankheit EGPA, was zu einer hohen Schätzunsicherheit führen kann. Da es keinen speziellen ICD-Code ausschließlich für EGPA gibt, ist diesbezüglich von einer Überschätzung unbekannter Größenordnung der erfassten Patient:innen auszugehen (112).

Die Verwendung einer Wachstumsrate zur Berechnung der Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2024 auf Basis der Sekundärdatenanalyse (2014-2019) ist ebenso mit Unsicherheiten behaftet. Die Hochrechnung basiert auf der Annahme eines gleichbleibenden Anstiegs der Inzidenz und Prävalenz in den kommenden Jahren. Der bisherige Anstieg wird auf eine verbesserte Diagnostik und erhöhte Aufmerksamkeit für die Erkrankung in den letzten Jahren zurückgeführt. Es ist zu erwarten, dass dieser Anstieg zukünftig abflacht und dann ein Plateau erreicht (59, 113). Der Beginn dieser Abflachung ist jedoch nicht bekannt, so dass diese bereits die Hochrechnung auf das Jahr 2024 beeinflussen könnte.

Trotz der angeführten Limitationen in Bezug auf die Berechnung der Inzidenz und Prävalenz der EGPA wurde aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit eine zum Mepolizumab-Nutzendossier analoge Vorgehensweise gewählt. In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die verwendete Methodik zur Ableitung der aktuellen Inzidenz bzw. Prävalenz eine adäquate Näherung zur Beschreibung der Epidemiologie von EGPA darstellt. Daher wurde die Herleitung der epidemiologischen Daten vom G-BA bereits in dem genannten Verfahren zu Mepolizumab akzeptiert.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz der Patient:innen mit EGPA in den nächsten fünf Jahren (2025-2029)

	Anzahl Patient:innen mit EGPA (Spanne; Mittelwert)				
Jahr	2025	2026	2027	2028	2029
Prävalenz	4.530-4.843; MW: 4.685	4.819-5.152; MW: 4.983	5.126-5.480; MW: 5.300	5.453-5.829; MW: 5.638	5.800-6.200; MW: 5.997
Inzidenz	586-686; MW: 637	588-688; MW: 639	590-690; MW: 641	592-693; MW: 643	594-696; MW: 645
Alle Abkürzungen werden im Abbildungsverzeichnis erläutert.					

Zur Fortschreibung der Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz der EGPA wurde ebenfalls analog dem Vorgehen in Modul 3 des Dossier zu Mepolizumab eine Wachstumsrate ermittelt, anhand derer eine Schätzung der Patient:innenzahlen für die nächsten Jahre berechnet wurde (59, 109).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation im Jahr 2024

Bezeichnung der Patientengruppen	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Population (Spanne; Mittelwert)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Population (Spanne; Mittelwert)
<u>Gesamte Zielpopulation</u> ^a : Erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA	Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie	102-1.542; MW: 825	91-1.364; MW: 730
<u>Teilpopulation 1</u> : Erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie	102-1.542; MW: 825	91-1.364; MW: 730
<u>Teilpopulation 2</u> : Erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation zur Remissionsinduktion	Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie	0 ^b	0 ^b
a: Bestehend aus den Teilpopulationen 1 und 2. b: Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Basierend auf der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Prävalenz der EGPA sowie dem in der Nutzenbewertung zu Mepolizumab angegebenen Anteil der Patient:innen, die refraktär oder rezidivierend waren, ergibt sich für das Jahr 2024 eine Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation von 825 (Spannweite 102-1.542) (109).

Die Anzahl Patient:innen in der Teilpopulation 1 (Erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation) wird genauso groß eingeschätzt wie die gesamte Zielpopulation: 825 Patient:innen (Spannweite 102-1.542).

Die Anzahl Patient:innen in der Teilpopulation 2, für welche derzeit eine Behandlung mit Benralizumab in Frage kommt, wird mit null beziffert.

Herleitung der Größe der Zielpopulation

Das AWG von Benralizumab umfasst erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA (62).

Zur Einschränkung aller prävalenter EGPA-Patient:innen auf die Zielpopulation in diesem AWG wurden in der Nutzenwertung zu Mepolizumab publizierte Daten zum Anteil der Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA an der Gesamtzahl EGPA-Patient:innen verwendet. Diese Anteile umfassten eine Spanne von 2,3 % bis 35 % (59). Zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation von Benralizumab wurden die Daten aus dem Mepolizumab-Nutzendossier unter Anwendung einer Wachstumsrate (CAGR) analog der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz fortgeschrieben (109). Eine Hochrechnung der Größe der Zielpopulation auf die nächsten fünf Jahre findet sich ergänzend in Modul 5 (109).

Limitationen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation

Ergänzend zu den in (Abschnitt 3.2.3) beschriebenen Einschränkungen der Berechnung der Prävalenz der EGPA ergeben sich weitere Einschränkungen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation.

In der Sekundärdatenanalyse des Mepolizumab-Nutzendossiers wurden auch Patient:innen zwischen 6-17 Jahren eingeschlossen, die nicht Teil der Zielpopulation von Benralizumab sind. Da jedoch der Anteil pädiatrischer Patient:innen in der Erhebung verhältnismäßig gering war (nicht mehr als fünf pädiatrische Patient:innen pro Jahr zwischen 2014-2019) (59), wird das Ausmaß dieser Überschätzung als vernachlässigbar gering eingeschätzt.

Eine weitere Einschränkung liegt in den verwendeten Literaturquellen, die bei der Schätzung der Spanne zur Größe der Zielpopulation im Mepolizumab-Nutzendossier herangezogen wurden und Grundlage für das vorliegende Nutzendossier sind. Die Daten zur Untergrenze beruhen lediglich auf Angaben eines Abstracts. Die hierin beschriebene Studie umfasst nur eine kleine Patient:innenpopulation (n=2) (112). Die Daten zur Ableitung der Obergrenze sind zudem sehr alt. Diese Limitationen müssen bei der Interpretation und Bewertung von Inzidenz und Prävalenz der EGPA berücksichtigt werden.

Trotz der angeführten Limitationen in Bezug auf die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Benralizumab wurde hier eine Analogie zum Mepolizumab-Nutzendossier hergestellt. Die abgeleitete Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation scheint durch einen ausreichend breiten Korridor zwischen Ober- und Untergrenze den aufgeführten Unsicherheiten hinsichtlich unter- und überschätzender Aspekte – teils unbekanntes Ausmaßes – gerecht zu werden und wird in Ermangelung aussagekräftigerer Daten zwecks Annäherung als sachdienlich eingestuft. Insofern wird die vom G-BA anerkannte Herleitung an dieser Stelle repliziert.

Herleitung der Größe der Teilpopulationen

Teilpopulation 1:

Die Teilpopulation 1 beinhaltet alle Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA (Zielpopulation) ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation. In der GKV-Sekundärdatenanalyse aus dem Mepolizumab-Nutzendossier, die den Berechnungen der Größe der Zielpopulation zugrunde liegt, konnten zusätzlich zur Teilpopulation 1 gemäß Einschlusskriterien auch Patient:innen eingeschlossen werden, die eine Behandlung mit Rituximab oder Cyclophosphamid erhielten. Die Größe dieser Gruppe wurde in diesem Zuge nicht separat quantifiziert (59) und es stehen auch keine aussagekräftigen publizierten Daten hierzu zur Verfügung. Eine Überschätzung kann insofern nicht ausgeschlossen werden. Trotz der genannten Limitationen wird aber davon ausgegangen, dass die Spanne von 102-1.542 Patient:innen eine hinreichend plausible Annäherungsbasis für die Größe der Teilpopulation 1 darstellt.

Teilpopulation 2:

Die Teilpopulation 2 beschreibt Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation. Die Patient:innen der Teilpopulation 2 sind zwar gemäß Zulassung nicht explizit vom Benralizumab AWG ausgeschlossen, jedoch gibt es für einen klinischen Einsatz von Anti-IL-5-Strategien wie Benralizumab und Mepolizumab in dieser Patientengruppe derzeit keine Empfehlungen. Weder Benralizumab noch Mepolizumab wurden in dieser Gruppe untersucht. Dies geht auch aus den Warnhinweisen der jeweiligen Fachinformationen hervor, weshalb unterstellt wird, dass auch aus Sicht der EMA kein regelhafter Einsatz für diese Gruppe gesehen wird (62, 114). Darüber hinaus wird auch in den internationalen indikationsbezogenen Leitlinien wie der evidenzbasierten Leitlinie „Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis“ sowie den Empfehlungen der EULAR kein Einsatz von Anti-IL-5-Strategien abgeleitet (3, 4). Diese Empfehlungen decken sich auch mit der kürzlich erschienenen deutschen S3-Leitlinie für ANCA-assoziierte Vaskulitiden (5). Dieser gesamthaften Empfehlungsbasis folgend wurde Mepolizumab trotz mangelnden Ausschlusses vom AWG nicht als zVT für diese Teilpopulation benannt.

Daher wird die Anzahl der Patient:innen in der Teilpopulation 2, für die derzeit eine Behandlung mit Benralizumab infrage kommt unter Berücksichtigung der Gesamtsituation mit null beziffert.

Einordnung zu den Patient:innenzahlen aus früheren Beschlüssen

Im Anwendungsgebiet wurde bisher eine Nutzenbewertung zum Wirkstoff Mepolizumab (AWG: Zusatzbehandlung bei Patient:innen ab sechs Jahren mit rezidivierender oder refraktärer EGPA) durchgeführt.

Im Beschluss zu dieser Nutzenbewertung von Mepolizumab aus dem Jahr 2022 wurde die Größe der Zielpopulation mit ca. 80 bis 1.130 Patient:innen angegeben. Damit folgte der G-BA der Schätzung des pharmazeutischen Unternehmens.

Da in der vorliegenden Nutzenbewertung die Herleitung der Größe der Zielpopulation analog dem Vorgehen im Mepolizumab-Verfahren für das Jahr 2024 erfolgte, passen die sich ergebenden Zahlen zu den Angaben im Modul 3 des Mepolizumab-Dossiers sowie dem darauffolgenden G-BA-Beschluss (59, 115).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) bezogen auf das Jahr 2024

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV (Spanne, Mittelwert)
Benralizumab als Add-on-Therapie	<u>Teilpopulation 1</u> : Erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation.	Beträchtlicher Zusatznutzen	91-1.364; MW: 730
Benralizumab als Add-on-Therapie	<u>Teilpopulation 2</u> : Erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation zur Remissionsinduktion	Kein Zusatznutzen belegt	0 ^a
a: Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Studienpopulation der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden MANDARA-Studie entspricht der Teilpopulation 1 (Erwachsene Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation.) dieses Dossiers (s. Modul 4 dieses Dossiers).

Daher wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Benralizumab für diese Teilpopulation 1 der Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der MANDARA-Studie in Modul 4, Abschnitt 4.4 dieses Dossiers entnommen, aus der ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden konnte.

Da Patient:innen mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation innerhalb der letzten drei Monate vor Screening bis zur Randomisierung aus der MANDARA-Studie ausgeschlossen wurden, liegt für die Teilpopulation 2 derzeit keine Evidenz vor, die zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet wäre.

Wie in Abschnitt 3.2.4 begründet, wird die Größe dieser Teilpopulation, die für die Behandlung mit Benralizumab infrage kommt, derzeit mit null Patient:innen beziffert. Zudem werden alle Patient:innen mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation, sofern sie die Remission erreichen und damit keine aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation mehr besteht, Teil der Teilpopulation 1. Dies steht im Einklang mit der engen Assoziation von Krankheitsaktivität und Therapie der EGPA-Erkrankung (siehe Abschnitt 3.2.1)

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Zudem wurden international und national anerkannte Leitlinien konsultiert. Spezifische Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen aktuellen Fachinformationen und in medizinischen Datenbanken verfügbaren Übersichtsarbeiten entnommen.

Zur Identifikation weiterer relevanter Quellen zur Epidemiologie im deutschen Versorgungskontext wurde am 21.09.2024 eine orientierende bibliographische Recherche durchgeführt. Zur Einordnung im Vergleich mit anderen Beschlüssen im AWG wurden das Dossier, die Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Nutzenbewertung sowie der Beschluss zum entsprechenden Mepolizumab-Verfahren herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii84-iii94.
2. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:627776.
3. Emmi G, Bettioli A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):378-393.
4. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023.
5. Holle JU, KT AP, Hellmich B, Kernder A, Kneitz C, Lamprecht P, Schirmer JH, Schreiber A, Berlit P, Bley T, Blödt S, Decker L, de Groot K, Engel S, Jordans I, Frye B, Haubitz M, Holl-Ulrich K, Kötter I, Laudien M, Milger-Kneidinger K, Muche-Borowski C, Müller-Ladner U, Neß T, Nölle B, Reinhold-Keller E, Ruffer N, Scheuermann K, Venhoff N, von Vietinghoff S, Wiech T, Zänker M, Moosig F. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV). 2024.
6. Arnold S, Kitching AR, Witko-Sarsat V, Wiech T, Specks U, Klapa S, et al. Myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(5):e300-e313.
7. Schindler V. VN. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis. *Akt Rheumatol* 2023;48:50–59
8. Casal Moura M, Specks U, Tehranian S, Sethi S, Zubidat D, Nardelli L, et al. Maintenance of Remission and Risk of Relapse in Myeloperoxidase-Positive ANCA-Associated Vasculitis with Kidney Involvement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(1):47-59.
9. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, Blockmans D, Csernok E, Damoiseaux J, et al. International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
10. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):100-109.

11. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
12. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int.* 2019;68(4):430-436.
13. Kroegel C, Foerster M, Seelinger B, Slevogt H, Costabel U, Neumann T. Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom). Pathogenetische und klinische Grundlagen, Diagnostik und Behandlungszugänge. *Arzneimitteltherapie.* 2017;35(11):L1-18.
14. Aoki A, Hirahara K, Kiuchi M, Nakayama T. Eosinophils: Cells known for over 140 years with broad and new functions. *Allergol Int.* 2021;70(1):3-8.
15. Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, Sokolowska B, Mastalerz L, Sanak M, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(10):1887-1893.
16. Berti A, Atzeni F, Dagna L, Del Giacco S, Emmi G, Salvarani C, et al. Targeting the interleukin-5 pathway in EGPA: evidence, uncertainties and opportunities. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(2):164-168.
17. Spry CJ, Tai PC, Davies J. The cardiotoxicity of eosinophils. *Postgrad Med J.* 1983;59(689):147-153.
18. Zagai U, Dadfar E, Lundahl J, Venge P, Skold CM. Eosinophil cationic protein stimulates TGF-beta1 release by human lung fibroblasts in vitro. *Inflammation.* 2007;30(5):153-160.
19. McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:93.
20. Siddiqui S, Bachert C, Bjermer L, Buchheit KM, Castro M, Qin Y, et al. Eosinophils and tissue remodeling: Relevance to airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(4):841-857.
21. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):474-483.
22. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev.* 2023;22(1):103219.
23. Wegscheider C, Ferincz V, Schöls K, Maieron A. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). *rheuma plus.* 2023.
24. Wieczorek S, Hellmich B, Gross WL, Epplen JT. Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: comment on the article by Vaglio et al. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):329-330.

25. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3159-3166.
26. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR, Astle W, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.* 2019;10(1):5120.
27. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol.* 2014;5:549.
28. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231-241.
29. Natorska J, Zabczyk M, Siudut J, Krawiec P, Mastalerz L, Undas A. Neutrophil extracellular traps formation in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: association with eosinophilic inflammation. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 103(1):27-32.
30. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-625.
31. Abreu-Velez AM, Smith JG, Jr., Howard MS. Presence of neutrophil extracellular traps and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with vasculitides. *N Am J Med Sci.* 2009;1(6):309-313.
32. Kronbichler A, Lee KH, Denicolo S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19).
33. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood.* 2012;120(15):3007-3018.
34. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270-281.
35. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J.* 2016;48(5):1429-1441.
36. Doubelt I, Cuthbertson D, Carette S, Chung SA, Forbess LJ, Khalidi NA, et al. Clinical Manifestations and Long-Term Outcomes of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis in North America. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(6):404-412.
37. Fijolek J, Radzikowska E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1145257.

38. Chakraborty RK, Aeddula NR. Eosinophilic Granulomatose With Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome). 2023 March 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
39. Durel CA, Sinico RA, Teixeira V, Jayne D, Belenfant X, Marchand-Adam S, et al. Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a multicentric retrospective study of 63 biopsy-proven cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):359-365.
40. Reggiani F, L'Imperio V, Calatroni M, Pagni F, Sinico RA. Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1244651.
41. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5):770-779.
42. Guillevin LMDC, Pascal M.D.; Gayraud, Martine M.D.; Lhote, François M.D.; Jarrousse, Bernard M.D.; Casassus, Philippe M.D. Churg-Strauss Syndrome Clinical Study and Long-Term Follow-Up of 96 Patients. *Medicine*. 1999;78(1):26-37.
43. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrback K, Tarpey J, et al. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):4829-4836.
44. 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.
45. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, 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.
46. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, 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.
47. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1011-1017.
48. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2926-2935.
49. Papo M, Sinico RA, Teixeira V, Venhoff N, Urban ML, Iudici M, et al. Significance of PR3-ANCA positivity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4355-4360.

50. Rubenstein E, Maldini C, Vaglio A, Bello F, Bremer JP, Moosig F, et al. Cluster Analysis to Explore Clinical Subphenotypes of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *The Journal of Rheumatology*. 2023;50(11):1446.
51. Matucci A, Vivarelli E, Perlato M, Mecheri V, Accinno M, Cosmi L, et al. EGPA Phenotyping: Not Only ANCA, but Also Eosinophils. *Biomedicines*. 2023;11(3).
52. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545-553.
53. Doubelt I, Pulenzas N, Carette S, Pagnoux C, Canadian Vasculitis N. Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):171-175.
54. Puan Y, Tiew PY, Ong KY, Koh MS. Diagnosis and management of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Perspective from the Severe Asthma Clinic. *European Respiratory Journal*. 2022;60:3432.
55. Kim MY, Sohn KH, Song WJ, Park HW, Cho SH, Min KU, et al. Clinical features and prognostic factors of Churg-Strauss syndrome. *Korean J Intern Med*. 2014;29(1):85-95.
56. Seccia V, Baldini C, Latorre M, Gelardi M, Dallan I, Cristofani-Mencacci L, et al. Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):61-69.
57. Durel CA, Berthiller J, Caboni S, Jayne D, Ninet J, Hot A. Long-Term Followup of a Multicenter Cohort of 101 Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(3):374-387.
58. Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun*. 2013;43:60-69.
59. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Mepolizumab (Nucala) - Modul 3 B. 2021.
60. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(1):17-28.
61. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL, 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.

62. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasenra® (Stand: Oktober 2024). 2024.
63. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(1):25-32.
64. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(2):108-115.
65. Seguela PE, Iriart X, Acar P, Montaudon M, Roudaut R, Thambo JB. Eosinophilic cardiac disease: Molecular, clinical and imaging aspects. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(4):258-268.
66. Sokołowska B, Szczeklik W, Piłat O, Wodkowski M, Pieczętka J, Gąsior J, et al. The impact of current health-related quality of life on future health outlook in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Clin Rheumatol.* 2013;32(6):779-785.
67. Tomasson G, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi N, Koenig C, et al. Assessments of Quality of Life in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019.
68. Benarous L, Terrier B, Laborde-Casterot H, Bérezné A, Dunogué B, Cohen P, et al. Employment, work disability and quality of life in patients with ANCA-associated vasculitides. The EXPOVAS study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 103(1):40-46.
69. Latorre M, Baldini C, Seccia V, Pepe P, Novelli F, Celi A, et al. Asthma Control and Airway Inflammation in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2016;4(3):512-519.
70. Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *American journal of rhinology.* 2008;22(4):406-409.
71. Oka N, Kawasaki T, Matsui M, Shigematsu K, Unuma T, Sugiyama H. Two subtypes of Churg-Strauss syndrome with neuropathy: the roles of eosinophils and ANCA. *Modern rheumatology.* 2011;21(3):290-295.
72. Basu N, Jones GT, Fluck N, MacDonald AG, Pang D, Dospinescu P, et al. Fatigue: a principal contributor to impaired quality of life in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(7):1383-1390.
73. Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DG. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(6):826-837.
74. 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.

75. Dan D, Fischer R, Adler S, Forger F, Villiger PM. Cyclophosphamide: As bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14030.
76. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):955-960.
77. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Prasanna Tadi declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2024.
78. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193-204.
79. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):110-116.e117.
80. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J*. 2018;52(4).
81. Scherbacher PJ, Hellmich B, Feng YS, Loffler C. Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis. *RMD Open*. 2024;10(1).
82. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2017;76(3):77-104.
83. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1994;87(11):671-678.
84. Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1997;11(2):423-446.
85. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-1832.
86. Krasselt ML, Holle JU. [ANCA-associated vasculitis]. *Inn Med (Heidelb)*. 2022;63(9):947-960.
87. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, 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.

88. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594.
89. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):586-594.
90. Berti A, Cornec D, Casal Moura M, Smyth RJ, Dagna L, Specks U, et al. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Clinical Predictors of Long-term Asthma Severity. *Chest*. 2020;157(5):1086-1099.
91. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, Pasanisi E, Vincenti V, Mercante G, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope*. 2008;118(2):325-329.
92. Cereda AF, Pedrotti P, De Capitani L, Giannattasio C, Roghi A. Comprehensive evaluation of cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) with cardiac magnetic resonance. *Eur J Intern Med*. 2017;39:51-56.
93. Zampieri M, Emmi G, Beltrami M, Fumagalli C, Urban ML, Dei LL, et al. Cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): Prospective evaluation at a tertiary referral centre. *Eur J Intern Med*. 2021;85:68-79.
94. Garcia-Vives E, Rodriguez-Palomares JF, Harty L, Solans-Laque R, Jayne D. Heart disease in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) patients: a screening approach proposal. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4538-4547.
95. Boggi U, Mosca M, Giulianotti PC, Naccarato AG, Bombardieri S, Mosca F. Surviving catastrophic gastrointestinal involvement due to Churg-Strauss syndrome: report of a case. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(16):1169-1171.
96. Wludarczyk A, Szczeklik W. Neurological manifestations in ANCA-associated vasculitis - assessment and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(8):861-863.
97. Andre R, Cottin V, Saraux JL, Blaison G, Bienvenu B, Cathebras P, et al. Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017;16(9):963-969.
98. Grayson PC, Amudala NA, McAlear CA, Leduc RL, Shereff D, Richesson R, et al. Illness perceptions and fatigue in systemic vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(11):1835-1843.
99. Strobel MJ, Alves D, Roufosse F, Antoun Z, Kwon N, Baylis L, et al. Insights from Social Media on the Patient Experience of Living With Rare Eosinophil-Driven Diseases. *J Patient Exp*. 2022;9:23743735221143953.

100. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):952-957.
101. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119-1124.
102. Speer C, Altenmuller-Walther C, Splitthoff J, Nussbag C, Kalble F, Reichel P, et al. Glucocorticoid maintenance therapy and severe infectious complications in ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis. *Rheumatol Int.* 2021;41(2):431-438.
103. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-1932.
104. AstraZeneca. Clinical Study Report - 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). 2023.
105. Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, Connolly CM, Couillard S, Mwasuku CM, et al. Blood Eosinophil Depletion with Mepolizumab, Benralizumab, and Prednisolone in Eosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(9):1314-1316.
106. Orphanet. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Orphanet; 2020 [updated 2020]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/183?name=EGPA&mode=name>].
107. Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(4):270-275.
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
109. AstraZeneca. Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation. 2024.
110. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstands (Stichtag 31.12.2023; Stand: 14.06.2024). 2024 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>].

111. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2023 (Stand: 07. Mai 2024). 2024 [Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf].
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis - Addendum zum Auftrag A21-151. 2022.
113. Hellmich B. Epidemiology of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) and Hypereosinophilic Syndrome (HES) in Germany: A Claims Database Study. ACR Convergence 2022.
114. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze (Stand: Juni 2024). 2024.
115. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-14 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppen	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^b				
Benralizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	1 x alle 28 Tage	13,0	1
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		1 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
<u>Teilpopulation 1: Erwachsene ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation:</u>				
Mepolizumab ^a				
Mepolizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	1 x alle 28 Tage	13,0	1
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		1 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als <i>Add-on</i>-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen.</p> <p>b: Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen sowie entsprechender Fachliteratur entnommen (1-3).

Ist in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Die Dosierung der Glukokortikoide ist nicht standardisiert und wird während der Behandlung der EGPA nach Verlauf angepasst. Die Kosten einer Therapie mit Glukokortikoiden sind folglich patientenindividuell unterschiedlich und können nicht konkret berechnet werden.

Zusätzlich zu Glukokortikoiden und Mepolizumab können Patient:innen auch mit Immunsuppressiva behandelt werden. Da Immunsuppressiva im Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen sind, werden diese bei der Kostenberechnung nicht berücksichtigt.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der Arzneimittel auf eine Nachkommstelle gerundet dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Benralizumab

Die Angaben zur Therapie mit Benralizumab wurden der Fachinformation von Fasenra[®] entnommen (1). Die empfohlene Dosis für Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen. Fasenra[®] ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Es wird daher von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen. Folglich ergeben sich 13,0 Behandlungen pro Jahr (365 / 28 Tage).

Glukokortikoide

Glukokortikoide werden sowohl zur Remissionsinduktion als auch zum Remissionserhalt in Kombination gegeben. Die Dosierung der Glukokortikoide wie Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison sind patientenindividuell unterschiedlich.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Mepolizumab

Die Angaben zur Therapie mit Mepolizumab wurden der Fachinformation von Nucala entnommen (3). Die empfohlene Dosis für Mepolizumab ist abhängig von Alter und Gewicht der Patient:innen.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren beträgt 300 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen.

Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **ohne** aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation wird von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen. Folglich ergeben sich 13,0 Behandlungen pro Jahr (365 / 28 Tage).

Glukokortikoide

Glukokortikoide werden sowohl zur Remissionsinduktion als auch zum Remissionserhalt in Kombination gegeben. Die Dosierung der Glukokortikoide wie Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison sind patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppen	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^b			
Benralizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	1 x alle 28 Tage	13,0
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		1 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
<u>Teilpopulation 1: Erwachsene ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation:</u>			
Mepolizumab ^a			
Mepolizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	1 x alle 28 Tage	13,0
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		1 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als <i>Add-on</i>-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen.</p> <p>b: Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppen	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^b				
Benralizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	13,0	30 mg	390 mg
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Teilpopulation 1: Erwachsene ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation:				
Mepolizumab ^a				
Mepolizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	13,0	300 mg	3.900 mg
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen.				
b: Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage.				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Informationen zur Dosierung und zum Verbrauch, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen wurden, entstammen den entsprechenden Fachinformationen (1-3).

Zur Bestimmung des Jahresverbrauchs pro Patient:in wurde die Anzahl an Behandlungstagen mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Benralizumab

Die empfohlene Dosis für Benralizumab beträgt 30 mg alle 4 Wochen. Folglich liegt der Jahresverbrauch bei 390 mg (13,0 Behandlungen x 30 mg).

Glukokortikoide

Die empfohlene Dosis für die Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden ist patientenindividuell unterschiedlich.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Mepolizumab

Die empfohlene Dosis für Mepolizumab beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 300 mg alle vier Wochen.

Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **ohne** organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation liegt der Jahresverbrauch bei 3.900 mg (13,0 Behandlungen x 300 mg).

Glukokortikoide

Die empfohlene Dosis für die Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden ist patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^b		
Benralizumab (Fasenra [®]) 30 mg Injektionslösung im Fertigpen (1 Stück; PZN 15530910)	2.606,27 €	2.458,72 € [2,00 € ^a ;145,55€ ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
<u>Teilpopulation 1: Erwachsene ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation:</u>		
Mepolizumab ^c		
Mepolizumab Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen (3 Stück; PZN 15815848)	3.731,92 €	3.729,92 € [2,00 € ^a ;0,00€ ^b]
Methylprednisolon 4 mg Methylprednisolon 4 mg Jenapharm Tabletten (100 Stück; PZN 08424165)	29,35 € ^c	25,92 € [2,00 € ^a ;1,43€ ^b]
Methylprednisolon 32 mg Methylprednisolon 32 mg Jenapharm Tabletten (50 Stück; PZN 04887827)	123,34 € ^c	112,48 € [2,00 € ^a ;8,86€ ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Prednisolon 5 mg Prednisolon acis 5 mg Tablette (100 Stück; PZN 01300425)	15,43 € ^c	13,10 € [2,00 € ^a ;0,33€ ^b]
Prednisolon 20 mg Prednisolon acis 20 mg Tablette (100 Stück; PZN 00985160)	21,62 € ^d	18,80 € [2,00 € ^a ;0,82€ ^b]
Prednison 5 mg Prednison acis 5 mg Tabletten (100 Stück; PZN 01998495)	16,74 € ^c	14,31 € [2,00 € ^a ;0,43€ ^b]
Prednison 20 mg Prednison acis 20 mg Tabletten (100 Stück; PZN 02173466)	29,29 € ^c	25,87 € [2,00 € ^a ;1,42€ ^b]
<p>a: Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V. c: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als <i>Add-on</i>-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen. d: Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage. e: Festbetrag. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden durch die Apothekenabgabepreise sowie die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenpflichttrabatte nach § 130 Absatz 1 und Absatz 2 SGB V und Pflichttrabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1, Absatz 1a und Absatz 3b SGB V dargestellt.

Es werden nur die wirtschaftlichsten Packungsgrößen aufgeführt. Sind verschiedene Applikationen vorhanden, werden hier exemplarisch Fertigpens dargestellt. Im Fall von Wirkstoffen unter Festbetrag wird beispielhaft jeweils ein Arzneimittel herangezogen und der Festbetrag aufgeführt. Unabhängig von den Angaben in der Lauer-Taxe werden gemäß G-BA auf Basis des Festbetrages potenziell vorhandene Pflichttrabatte einbezogen. Lediglich im Fall eines Solitärstatus des Arzneimittels wird der tatsächlich in der Lauer-Taxe gelistete Pflichtrabatt aufgeführt.

Alle Angaben entstammen einer Online-Abfrage der Lauer-Taxe (Stand 15.09.2024) (4).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppen	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^b				
Benralizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppen	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
<u>Teilpopulation 1: Erwachsene ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation:</u>				
Mepolizumab ^a				
Mepolizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
a: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen. b: Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen (1, 3).

Gemäß G-BA Beschlüssen werden nur Kosten berücksichtigt, die direkt mit der Anwendung in Zusammenhang stehen. Sind gemäß der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine generellen Unterschiede in Bezug auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erkennbar, werden diese nicht aufgeführt.

Für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppen	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^b			
Benralizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppen	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
<u>Teilpopulation 1: Erwachsene ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation:</u>			
Mepolizumab ^a			
Mepolizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-
<p>a: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als <i>Add-on</i>-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen.</p> <p>b: Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^b					
Benralizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	31.963,36 €	-	-	31.963,36 €
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		Patienten-individuell unterschiedlich	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<u>Teilpopulation 1: Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation:</u>					
Mepolizumab ^a					
Mepolizumab	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation	48.488,96 €	-	-	48.488,96 €
Methylprednisolon Prednisolon Prednison		Patienten-individuell unterschiedlich	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>a: Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als <i>Add-on</i>-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen.</p> <p>b: Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde anhand des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zunächst ermittelt, wie viele Packungen welcher Wirkstoffklasse pro Jahr benötigt werden. Die Anzahl an Packungen pro Jahr wurde anschließend mit den Apothekenverkaufspreisen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte multipliziert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Benralizumab als Add-on-Therapie

Der Verbrauch pro Gabe Benralizumab liegt bei 30 mg. Pro Anwendung wird folglich 1 Fertipen/Fertigspritze mit 30 mg Benralizumab benötigt. Bei 13,0 Behandlungen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 13 Packungen Benralizumab 30 mg 1 Stück.

Die Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr betragen 31.963,36 € (13,0 x 2.458,72 €).

Die Dosierung der Glukokortikoide wie Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison sind patientenindividuell unterschiedlich, sodass keine konkreten Angaben zu den Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr gemacht werden können.

Es entstehen keine Kosten für zusätzlich notwendige oder sonstige GKV-Leistungen.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **ohne** aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Mepolizumab. Mepolizumab ist bei EGPA-Patient:innen wie Benralizumab als *Add-on-Therapie* (Zusatzbehandlung) zugelassen. Daher bezieht sich diese Nutzenbewertung auf Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab jeweils als *Add-on-Therapie* (Zusatzbehandlung).

Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA **mit** aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation in der Remissionsinduktion kann die zweckmäßige Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe mit Cyclophosphamid oder Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden erfolgen. Benralizumab kommt für eine Behandlung der Teilpopulation 2 derzeit nicht infrage. Daher wurden keine Kosten für diese Teilpopulation berechnet.

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne aktive organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation: Mepolizumab

Der Verbrauch pro Gabe Mepolizumab liegt bei 300 mg. Pro Anwendung werden folglich drei Fertipen/Fertigspritzen mit 100 mg Mepolizumab benötigt. Bei 13,0 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 13,0 Packungen Mepolizumab 100 mg 3 Stück.

Die Arzneimittelkosten pro Jahr für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren betragen 48.488,96 € (13,0 x 3.729,92 €).

Die Dosierung der Glukokortikoide wie Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison sind patientenindividuell unterschiedlich, sodass keine konkreten Angaben zu den Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr gemacht werden können.

Es entstehen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation bestehen keine besonderen Kontraindikationen für eine Anwendung von Benralizumab (1).

Patient:innenpräferenzen

Daten zu den Patient:innenpräferenzen liegen im betrachteten Anwendungsgebiet nicht vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass hinsichtlich der Applikationsform alle 4 Wochen eine einzelne subkutane Injektion Benralizumab im Vergleich zu drei subkutanen Injektionen Mepolizumab bevorzugt wird.

Therapieabbrüche

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Behandlung mit Benralizumab im Versorgungsalltag. Daher werden als Näherung die Abbruchraten der Zulassungsstudie MANDARA herangezogen. Von 70 Patient:innen in der Benralizumab-Studiengruppe brach lediglich ein:e Patient:in die Therapie innerhalb der 52-wöchigen doppelblinden Studienphase ab. Grund hierfür war der Rückzug der Einverständniserklärung (5).

Da eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nur eingeschränkt möglich ist, können diese Daten zu einer Quantifizierung der Versorgungsanteile nicht herangezogen werden.

Versorgungsbereich

Benralizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen und wird überwiegend im ambulanten Bereich Anwendung finden. Zudem liegen für eine Therapie mit Benralizumab für EGPA-Patient:innen mit aktiver organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation derzeit keine Empfehlungen vor (siehe Abschnitt 3.1.2).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist anzunehmen, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV im zu bewertenden Anwendungsgebiet insgesamt geringer ausfallen werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. In der Versorgungsrealität werden nicht alle Patient:innen, die formal dem AWG zugeordnet werden können, mit Benralizumab behandelt werden, da auch andere Behandlungsoptionen – insbesondere mit Mepolizumab – für die Zielpopulation von Benralizumab in Frage kommen. Es können zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch keine datenbasierten Aussagen zum konkreten Versorgungsanteil von Benralizumab getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in diesem Abschnitt erfolgten Angaben basieren im Wesentlichen auf den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel, der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA und weiteren frei zugänglichen Quellen sowie der Lauer-Taxe (6).

Eine systematische bibliographische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasenra® (Stand: Oktober 2024). 2024.
2. Emmi G, Bettioli A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(6):378-393.
3. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze (Stand: Juni 2024). 2024.
4. CGM Lauer. Lauer-Taxe Online 4.0. 2024
[Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>].
5. AstraZeneca. Clinical Study Report - 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). 2023.
6. AstraZeneca. Kostenberechnungen. 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind die Fach- und Gebrauchsinformation in ihrer Gesamtheit von Bedeutung. Die Gebrauchsinformation basiert auf der Fachinformation und ist in Bezug auf die Anwendungshinweise als inhaltsidentisch anzusehen.

Die Fachinformation von Benralizumab (Fasenra[®]) (Stand: Oktober 2024) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung und führt im Detail aus (1):

„[...]“

Dosierung und Art der Anwendung [gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation]

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 (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Nach sorgfältiger Einweisung in die subkutane Injektionstechnik und Schulung zu Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), 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.

Dosierung

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.

Asthma

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion, die ersten drei Dosen in einem Abstand von 4 Wochen und anschließend alle 8 Wochen.

EGPA

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion alle 4 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.

Verpasste Dosis

Wenn eine Injektion am geplanten Termin versäumt wird, soll die Anwendung schnellstmöglich gemäß dem angezeigten Dosierungsschema fortgesetzt werden; es darf keine doppelte Dosis angewendet werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra® ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Asthma nicht erwiesen. Zurzeit liegen begrenzte Daten von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren und Daten von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren vor, die in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben werden; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra® ist bei Kindern unter 6 Jahren mit Asthma nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Art der Anwendung

Fasenra® wird als subkutane Injektion verabreicht.

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. Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung der Fertigspritze oder des Fertigpens ist in der Information „Hinweise zur Anwendung“ dargestellt.

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation]***Rückverfolgbarkeit***

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

Asthma-Exazerbationen

Fasenra[®] soll nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden.

Die Patient:innen sollen angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert bleibt oder sich verschlimmert.

Corticosteroide

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Anwendung von Benralizumab sind akute systemische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Lichen urticatus, Ausschlag) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Entsprechend der klinischen Praxis sollten Patient:innen 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.

Parasitäre Infektion (Helminthen)

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

Patient:innen mit einer bestehenden Helminthen-Infektion sollten vor Beginn der Therapie mit Fasenra[®] diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patient 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.

Organgefährdende oder lebensbedrohliche EGPA

Fasenra[®] wurde bei Patienten mit aktiven organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen von EGPA nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen [gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation]

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit 103 Patienten im Alter von 12 bis 21 Jahren mit schwerem Asthma, scheint die durch eine saisonale Influenzaimpfung induzierte humorale Immunantwort von einer Benralizumab-Behandlung nicht beeinträchtigt zu sein. Es ist nicht zu erwarten, dass Benralizumab einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln hat (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Benralizumab beteiligt. Es besteht kein Hinweis darauf, dass der IL-5-R α auf Hepatozyten exprimiert wird. Eine Eosinophilen-Depletion führt nicht zu chronischen systemischen Veränderungen pro-inflammatorischer Zytokine.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit [gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation]***Schwangerschaft***

Daten zur Anwendung von Benralizumab bei Schwangeren liegen in begrenztem Umfang vor (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe).

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Monoklonale Antikörper, wie z. B. Benralizumab, werden mit fortschreitender Schwangerschaft linear durch die Plazenta hindurch transportiert; aus diesem Grund ist eine potenzielle Exposition des ungeborenen Kindes im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft wahrscheinlich größer.

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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Benralizumab oder seine Metaboliten beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

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.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer Benralizumab-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen [gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation]

Fasenra® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Das Sicherheitsprofil von Benralizumab ist bei Asthma und EGPA ähnlich.

Die am häufigsten während der Behandlung von Asthma berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (8 %) und Pharyngitis (3 %). Die am häufigsten während der Behandlung von EGPA berichtete Nebenwirkung sind Kopfschmerzen (17 %). Es sind Fälle von anaphylaktischen Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades unter Benralizumab berichtet worden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Benralizumab während klinischer Studien zu Asthma und EGPA und aus Erfahrungen nach Markteinführung berichtet. Die Nebenwirkungshäufigkeiten werden gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-15: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis ^a	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen ^b Anaphylaktische Reaktion	Häufig Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^c	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Reaktion an der Injektionsstelle ^d	Häufig
<p>a: Pharyngitis wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Bezeichnungen definiert: „Pharyngitis“, „Pharyngitis bakteriell“, „Virale Pharyngitis“, „Pharyngitis durch Streptokokken“.</p> <p>b: Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Bezeichnungen definiert: „Urtikaria“, „Lichen urticatus“ und „Ausschlag“. Beispiele der damit in Verbindung stehenden gemeldeten Manifestationen und eine Beschreibung bis zu deren Beginn, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>c: Sehr häufig in der EGPA-Studie.</p> <p>d: Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den placebokontrollierten Asthma-Studien traten Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erytheme, Pruritus, Papula) bei 2,2 % der Patienten auf, die mit der empfohlenen Benralizumab-Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu 1,9 % bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Die Ereignisse waren in der Regel vorübergehend.

Langzeitsicherheit

In einer 56-wöchigen Langzeit-Verlängerungsstudie (Studie 4) mit Asthma-Patienten aus den Studien 1, 2 und 3 wurden 842 Patienten mit Fasenra[®] in der empfohlenen Dosierung behandelt und verblieben in der Studie. Das Gesamtsicherheitsprofil war ähnlich wie in den oben beschriebenen Asthma-Studien. Zusätzlich wurden in einer offenen Verlängerungsstudie zur Langzeitsicherheit (Studie 5) mit Asthma-Patienten aus vorherigen Studien 226 Patienten bis zu 43 Monate lang mit Fasenra[®] in der empfohlenen Dosierung behandelt. Zusammen mit der Behandlungsdauer aus vorherigen Studien entspricht dies einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren (Bereich 8,5 Monate – 5,3 Jahre). Das Sicherheitsprofil während dieser Nachbeobachtungszeit entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Fasenra[®].

Kinder und Jugendliche

Daten bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Es wurden 108 Jugendliche mit Asthma im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma in die Phase-III-Studien eingeschlossen (Studie 1: n = 53, Studie 2: n = 55). Von diesen erhielten 46 Placebo, 40 erhielten Benralizumab alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und anschließend alle 8 Wochen, und 22 erhielten Benralizumab alle 4 Wochen.

Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 86) aus den Studien 1 und 2 setzten die Behandlung mit Benralizumab in Studie 4 für bis zu 108 Wochen fort. Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Jugendlichen waren mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

In einer offenen, unkontrollierten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studie über 48 Wochen mit einer begrenzten Anzahl an Kindern (n = 28) mit unkontrolliertem schwerem Asthma war das Sicherheitsprofil bei Patient:innen im Alter von 6 bis 11 Jahren ähnlich wie das bei Erwachsenen und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de

Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]

In klinischen Studien wurden Patienten mit eosinophilem Asthma Dosen von bis zu 200 mg Benralizumab subkutan verabreicht ohne Hinweise auf dosisabhängige Toxizitäten.

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

Inkompatibilitäten [gemäß Abschnitt 6.2 der Fachinformation]

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation]

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Fasentra[®] kann für maximal 14 Tage bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank muss Fasentra[®] innerhalb von 14 Tagen angewendet oder andernfalls entsorgt werden. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren. Nicht schütteln. Nicht Hitze aussetzen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung [gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation]

Lassen Sie die Fertigspritze bzw. den Fertigen vor der Anwendung Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) annehmen, in dem Sie den Karton für etwa 30 Minuten außerhalb des Kühlschranks liegenlassen.

Untersuchen Sie Fasenra® vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Fasenra® ist klar bis opaleszierend, farblos bis gelb und kann lichtdurchlässige oder weiße bis cremefarbene Partikel enthalten. Verwenden Sie Fasenra® nicht, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder fremde Bestandteile enthält.

Weitere Informationen und Anleitungen für die Vorbereitung und Anwendung von Fasenra® mit der Fertigspritze oder dem Fertigen sind der Gebrauchsinformation und der Information „Hinweise zur Anwendung“ zu entnehmen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Fasenra® führen aus:

„[...]“

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

[...]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR zu Fasenra[®] enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EPAR

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Malignome	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Nachverfolgung unerwünschter Ereignisse bei Spontanmeldungen Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> D3250R00042 (Post Authorization Sicherheitsstudie zu Malignomen)
Fehlende Informationen		
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.6 der Fachinformation 	<ul style="list-style-type: none"> Keine
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitten 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der EPAR Produktinformation und dem EPAR entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasenra® (Stand: Oktober 2024). 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) of Benralizumab. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	-	-	-
Quelle: Fachinformation Fasentra® (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Oktober 2024 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Version: 2024/03 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patient:innenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasenra® (Stand: Oktober 2024). 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2024. 2024 [Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2024.pdf].