

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation

- erwachsene Patientinnen und Patienten ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation

bezeichnet.

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

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

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

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

Ergebnisse

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Remission

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

Schwere EGPA-Symptomatik

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

Asthmasymptomatik (erhoben mittels ACQ-6)

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

Sinunasale Symptomatik (erhoben mittels SNOT-22)

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

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6)

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

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

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)

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

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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