

Tragende Gründe

zum 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Benralizumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile
Granulomatose mit Polyangiitis)

Vom 15. Mai 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Benralizumab (Fasenra) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	26

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Benralizumab (Fasenra) wurde am 15. Februar 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Oktober 2024 hat Benralizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. November 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Benralizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 21. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Benralizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Benralizumab (Fasenra) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.05.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als Add-on-Therapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als Add-on Therapie:

- Mepolizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im geplanten Anwendungsgebiet sind neben dem zu bewertenden Wirkstoff Mepolizumab und systemische Kortikosteroide (Prednisolon, Prednison und Methylprednison) zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Plasmapherese in Betracht.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Mepolizumab vom 19. Mai 2022 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die belastbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insgesamt limitiert. Es wurden drei Leitlinien – eine amerikanische Leitlinie², eine evidenzbasierte Leitlinie eines europäischen Expertenpanels³ und die aktuellen Empfehlungen der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)⁴ – sowie ein systematischer Review identifiziert. Darüber hinaus wurde 2024 die deutsche S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden“⁵ veröffentlicht.

Im Wesentlichen richten sich die Behandlungsempfehlungen der genannten Leitlinien nach dem Schweregrad der Erkrankung, d.h. ob ein organgefährdetes oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium vorliegt oder nicht. Es wird daher eine Aufteilung in folgende zwei Patientengruppen als sachgerecht erachtet:

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation
- und
- b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **ohne** organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation

² Chung SA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1366-1383.

³ Emmi G, 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, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023 [Online ahead of print]. <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2023/03/16/ard-2022-223764.full.pdf>

⁵ Holle JU, et al. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. 2024. [Stand 11.03.2025] <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>

Zu a)

Die Therapie der EGPA **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation unterteilt sich in zwei Behandlungsphasen: Die initiale Behandlung zur Remissionsinduktion und der darauffolgenden Therapie zum Remissionserhalt.

Remissionsinduktion

In einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Ausprägung der Erkrankung werden zur Einleitung der Remission regelhaft hoch dosierte orale Glukokortikoide eingesetzt. Gegebenenfalls geht der oralen Therapie noch eine intravenöse Pulstherapie mit Glukokortikoiden voraus. Zusätzlich zu den Glukokortikoiden wird in den Leitlinien bei einem Rezidiv mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der Einsatz von entweder Cyclophosphamid oder alternativ Rituximab für die Induktion der Remission empfohlen. Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellt Cyclophosphamid als Add-on Therapie zu Glukokortikoiden unter Verweis auf die EULAR-Leitlinie die Standardtherapie zur Remissionsinduktion bei rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation dar. Als Alternative wird Rituximab genannt. Refraktäre EGPA-Patienten mit organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen sollten von Cyclophosphamid auf Rituximab, bzw. von Rituximab auf Cyclophosphamid umgestellt werden.

Ein zusätzlicher Plasmaaustausch sollte laut der S3-Leitlinie nicht erfolgen.

Die Studienlage ist für diese spezifische Situation in der insgesamt seltenen Erkrankung stark limitiert.

Die empfohlenen Wirkstoffe Cyclophosphamid und Rituximab sind nicht zur Behandlung der EGPA zugelassen. Als zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet kommen Glukokortikoide und Mepolizumab (als Zusatzbehandlung bei rezidivierender oder refraktärer EGPA) infrage. Glukokortikoide werden bei Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA – wie bereits beschrieben – regelhaft als Kombinationstherapie eingesetzt und kommen daher als alleinige Therapie nicht in Betracht.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Mepolizumab umfasst grundsätzlich alle Schweregrade. In der Fachinformation wird jedoch 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 die Remissionsinduktion dieses Patientenkollektivs erachtet.

Folglich ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cyclophosphamid und Rituximab als Zusatztherapie zu Glukokortikoiden zur Remissionsinduktion medizinisch notwendig und gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (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). Daher ist

es sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Cyclophosphamid und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Remissionserhalt

In der remissionserhaltenden Therapie werden weiterhin orale Glukokortikoide eingesetzt. Es wird jedoch eine möglichst niedrige Dosierung angestrebt, um entsprechende Nebenwirkungen zu vermeiden.

Für den Remissionserhalt sollte daher eine Glukokortikoid-sparende Kombinationstherapie eingesetzt werden. Bei Personen mit einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation (nach New-onset oder Rezidiv) soll entsprechend der genannten Leitlinien und der Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften eine Behandlung mit konventionellen nicht-steroidalen Immunsuppressiva, Mepolizumab oder Rituximab in Betracht gezogen werden. Rituximab sowie konventionelle nicht-steroidale Immunsuppressiva sind jedoch nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich eine zwingende medizinische Notwendigkeit dieser Wirkstoffoptionen, angesichts der Verfügbarkeit des zugelassenen und von Leitlinien empfohlenen Wirkstoffs Mepolizumab, nicht ableiten. Somit kommt zum Remissionserhalt bei organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nur Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

Zu b)

Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit EGPA ohne organschädigende oder lebensbedrohliche Manifestation, die Rezidive erlitten haben oder die trotz einer Behandlung zur Remissionsinduktion keine Remission erzielt haben, wird vorrangig der Einsatz von Mepolizumab als Add-on Therapie zu einer Basistherapie mit Glukokortikoiden empfohlen. Mepolizumab soll in beiden Behandlungsphasen, d. h. sowohl zur Induktion als auch zum Erhalt der Remission eingesetzt werden.

Auch die alleinige Gabe von Glukokortikoiden kann für einige Patientinnen und Patienten mit EGPA ohne organschädigende oder lebensbedrohliche Manifestation eine Option darstellen. Da jedoch die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine

Behandlung mit Benralizumab als Add on Therapie infrage kommen, wird davon ausgegangen, dass sie für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht geeignet sind.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation der Wirkstoff Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Basistherapie ist in der Regel eine leitliniengerechte Therapie mit Glukokortikoiden angezeigt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Benralizumab wie folgt bewertet:

- a) Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.
- b) Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **ohne** organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

- a) Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation nicht belegt.

- b) Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie MANDARA vor. Diese Studie umfasst eine doppelblinde, randomisiert

kontrollierte Studienphase zum Vergleich von Benralizumab mit Mepolizumab bei Erwachsenen mit EGPA über 52 Wochen, an die sich eine einarmige offene Extensionsphase mit Benralizumab über mindestens 1 Jahr anschließt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Extensionsphase aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht berücksichtigt.

Die EGPA musste bei den Studienteilnehmenden mindestens 6 Monate vor Screening – basierend auf der Anamnese oder dem Vorhandensein von Asthma und Eosinophilie sowie mindestens 2 weiteren EGPA-Merkmalen – diagnostiziert worden sein. Eingeschlossen wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung als auch solche mit einer Historie einer rezidivierenden oder refraktären Erkrankung. 49 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 47 % im Vergleichsarm hatten zu Studienbeginn eine aktive Erkrankung (Birmingham-Vasculitis-Activity-Score (BVAS) > 0). Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher EGPA 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) randomisiert zugeteilt. Zusätzlich zu dem jeweiligen Biologikum erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Basistherapie bestehend aus oralen Glukokortikoiden (oral corticosteroide, OCS) und gegebenenfalls Immunsuppressiva.

Die Dosierung der OCS (Prednisolon oder Äquivalent) musste zum Studieneinschluss stabil bei mindestens 7,5 mg/Tag bis maximal 50 mg/Tag liegen. Ab Studienwoche 4 sollte bei fehlender Krankheitsaktivität (BVAS = 0) oder nach ärztlichem Ermessen die Dosis entsprechend der üblichen Behandlungspraxis reduziert werden. Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil) konnten nur eingesetzt werden, sofern die Dosierung mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Studienende stabil gehalten wurde. Cyclophosphamid und Rituximab waren in der Studie nicht erlaubt.

Der primäre Endpunkt der MANDARA-Studie ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48 in Remission sind. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Während der 52-wöchigen doppelblinden Phase der MANDARA-Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Remission

Sowohl die Remission als auch der Erhalt einer Remission sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zentrale Therapieziele und von hoher klinischer Relevanz.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier und im Zuge des Stellungnahmeverfahrens mehrere Operationalisierungen mit unterschiedlichen Definitionen und Auswertungszeitpunkten des Endpunkts vor.

Eine Remission wurde definiert als Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität (BVAS = 0) und dem Erreichen eines bestimmten OCS-Dosis-Schwellenwertes von entweder $\leq 7,5$ mg/Tag, ≤ 4 mg/Tag oder 0 mg/Tag (steroidfreie Remission).

Die Definition der Remission mit dem Schwellenwert der OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag war in der MANDARA-Studie eine Supportiv-Analyse zum primären Endpunkt Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird diese präspezifizierte Definition vor dem Hintergrund der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie mit dem Schwellenwert 7,5 mg der täglichen OCS-Dosis herangezogen.

Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist gemäß EULAR innerhalb der ersten 6 Monate in Remission besonders hoch. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung zum Anteil an Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die innerhalb der ersten 24 Wochen eine Remission erreichen und bis zum Studienende (Woche 52, d. h. mindestens 28 Wochen) in Remission bleiben.

Beim BVAS handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität von Personen mit systemischer Vaskulitis, das vom ärztlichen Personal ausgefüllt wird. Der BVAS ist in 9 organbasierte Systeme unterteilt, wobei jeder Abschnitt Symptome bzw. Anzeichen enthält, die bei einer systemischen Vaskulitis typisch für die Beteiligung des jeweiligen Organs sind. Obgleich der BVAS auch Items umfasst, deren Beurteilung auf bildgebenden Verfahren und Laborparametern basieren, die einzeln betrachtet nicht per se patientenrelevant sind, wird die Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität (BVAS = 0) als patientenrelevant erachtet. Da der BVAS jedoch nicht spezifisch für die Indikation EGPA entwickelt wurde, sind möglicherweise die EGPA-Symptome Asthma und sinunasale Symptomatik nicht umfassend abgedeckt.

Für den Endpunkt Remission innerhalb der ersten 24 Wochen bis Woche 52 mit dem OCS-Schwellenwert 7,5 mg/Tag zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Einzelkomponente keine Krankheitsaktivität (BVAS = 0) wird ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt „steroidfreie Remission“ wird im vorliegenden Beschluss nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da grundsätzlich Unsicherheiten bestehen, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Zeiträume für den Endpunkt „steroidfreie Remission“ geeignet sind. Für eine geeignete Auswertung zur steroidfreien Remission sollte der Endpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten erreichbar sein. Auf Basis der vorgelegten Zeitpunkte bleibt jedoch unklar, ob ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den gewählten Zeitpunkten (ggf. mit Ausnahme der Auswertung zu Woche 52) gar nicht die Möglichkeit hatte, eine steroidfreie Remission zu erreichen. Auch sollte der Auswertungszeitraum so gewählt werden, dass potenzielle Effekte nicht alleinig dadurch zustande kommen können, dass Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm nur wenige Wochen früher den Endpunkt erreichen.

Darüber hinaus zeigen sich für die verschiedenen Analysen heterogene Ergebnisse. Nur für einen Teil der vorgelegten Auswertungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Auswertungen zur steroidfreien Remission zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 48 sowie zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 52 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Benralizumab. In der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Studienende in Woche 52 zeigt sich jedoch, bei absolut deutlich

höheren Remissionsanteilen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Benralizumab und Mepolizumab. Ebenso zeigt sich in der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Woche 24 mit Erhalt bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dabei bleibt unklar, inwieweit die Unsicherheiten zu den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen bzw. -zeitpunkten die Ergebnisse beeinflussen.

Rezidiv

Der Endpunkt Rezidiv ist in der MANDARA-Studie definiert als Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite. Eine Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung ist charakterisiert durch das Vorliegen einer Vaskulitis (BVAS > 0) oder von Asthmasymptomen und/oder -anzeichen mit einer Verschlechterung im ACQ-6-Score (s. u.) oder einer Nasen- und/oder Nebenhöhlenerkrankung mit einer Verschlechterung mindestens eines Symptoms des Fragebogens zur Erfassung der sinusalen Symptomatik.

Zusätzlich müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Erhöhung der OCS-Dosis auf > 4 mg/Tag oder
- Erhöhung der Dosis oder zusätzliche immunsuppressive Therapie oder
- Hospitalisierung wegen Verschlechterung der EGPA.

Zu Studienbeginn wiesen 51 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 53 % im Kontrollarm einen BVAS = 0 auf. In die Studie wurden gemäß Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten mit einer OCS-Tagesdosis von mindestens 7,5 mg eingeschlossen. Es bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten sich zu Studienbeginn gemäß der S3-Leitlinien-Definition (BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag) in Remission befanden. In der vorliegenden Situation wird jedoch das Erreichen der Remission und deren Erhalt als primär relevante Auswertung erachtet. Bei einer gleichzeitigen Betrachtung von Remission und Rezidiv gemäß den beschriebenen Operationalisierungen wäre zudem bei Betrachtung eines Erhebungszeitpunkts eine Doppelzählung der Patientinnen und Patienten nicht auszuschließen. Das heißt, dass einzelne Personen gleichzeitig als in Remission befindlich als auch rezidivierend eingestuft werden können. In der Gesamtschau wird der Endpunkt Rezidiv nur ergänzend betrachtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Für den Endpunkt Rezidiv (Jahresrate) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Benralizumab und Mepolizumab.

Durchschnittliche OCS-Dosis(reduktion) und Steroidfreiheit

Für den Endpunkt OCS-Dosis(reduktion) legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl verschiedene stetige Auswertungen zum Vergleich zu Studienbeginn als auch Responderanalysen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer durchschnittlichen OCS-Tagesdosis von 0 mg/Tag (Steroidfreiheit), ≤ 4 mg/Tag sowie ≤ 7,5 mg/Tag jeweils zu Woche 49 bis 52 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die durchschnittliche OCS-Dosis(reduktion) inklusive der Steroidfreiheit nicht herangezogen, da die OCS-Dosis in geeigneter Weise im Rahmen der Remissionsdefinition berücksichtigt werden sollte.

Schwere EGPA-Symptomatik

Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert den Endpunkt „schwere EGPA-Symptomatik“ als EGPA-assoziierte Hospitalisierung und legt im Dossier den Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGPA-assoziiierter Hospitalisierung sowie die jährliche

Hospitalisierungsrate bis Woche 52 vor. Die Ergebnisse zur schweren EGPA-Symptomatik werden nicht dargestellt, da unklar ist, ob es sich bei den dargestellten Ergebnissen um EGPA-assoziierte Hospitalisierungen oder Hospitalisierungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) handelt. Die Unklarheit konnte auch nicht durch die nachgereichten Angaben zu den berücksichtigten krankheitsbezogenen UEs beseitigt werden.

Asthmasymptomatik (erhoben mittels ACQ-6)

Die Asthmakontrolle wurde mittels des standardisierten Fragebogens *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) erhoben. Dieser beinhaltet 7 Fragen und einen Summenscore, der zwischen 0 (= keine Symptome) und 6 (= keine Asthmakontrolle) liegt. Der Cut-Off-Wert dafür, dass ein Patient nicht gut kontrolliert ist, liegt bei ≥ 1 . In der reduzierten Version ACQ-6 ist die Frage bzgl. des FEV1-Wertes nicht enthalten. Insgesamt gehen in den Gesamtscore des ACQ-6 neben 5 Fragen zur Symptomatik 1 Frage zur Bedarfsmedikation ein.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten betrachtet, die in den Wochen 49 bis 52 eine klinisch relevante Verbesserung, d. h. eine mittlere Abnahme des ACQ-6-Scores um $\geq 0,9$ Punkte, im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen.

Für den Endpunkt Asthmasymptomatik (erhoben mittels ACQ-6) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sinunasale Symptomatik (erhoben mittels SNOT-22)

In der MANDARA Studie wurde die sinunasale Symptomatik mittels dem *22-Item Sino-nasal Outcome Test* (SNOT-22) erhoben. Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet und aus den Einzelscores je Frage ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten betrachtet, die zu Woche 52 eine klinisch relevante Verbesserung, d. h. eine Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte, im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen.

Es zeigt sich für den Endpunkt sinunasale Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6)

Der *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI) dient der Erfassung von Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten. Gesundheitsökonomische Aspekte wie die vom WPAI erfassten Endpunkte Absentismus und Präsentismus werden nicht als patientenrelevant erachtet und daher nicht im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Aktivitätsbeeinträchtigung durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert jedoch einen patientenrelevanten Aspekt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher der Anteil an Patientinnen und Patienten herangezogen, die zu Woche 52 eine klinische relevante Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung aufwiesen.

einträchtigung, d. h. eine Abnahme des WPAI-Scores (Frage 6) um ≥ 15 Punkte, im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen.

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

Die Symptomatik wurde in der MANDARA-Studie mittels des *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) erhoben. Der Wertebereich der patientenberichteten 1-Item-Skala reicht von 0 „keine Symptome“ bis 5 „sehr schwer“. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zu Woche 52 herangezogen. Eine Abnahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass ein hoher Anteil ($> 10\%$) der Werte mittels non-Responder-Imputation ersetzt wurde.

Vaskulitische Organschädigung (erhoben mittels VDI)

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zum Endpunkt vaskulitische Organschädigung erhoben mittels Vasculitis Damage Index (VDI) vor. Der VDI ist ein arztberichtetes Instrument zur Messung von Organschäden bei Personen mit systemischen Vaskulitiden. Die Organschädigungen werden anhand von 64 Items, eingeteilt in 11 Organsystem-Kategorien, ermittelt. Eine Schädigung ist dabei definiert als das Bestehen eines medizinischen Vorkommnisses über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten nach Beginn der Vaskulitis. Für jedes Item des VDI wird bei Feststellung einer Schädigung ein Punkt vergeben, sodass ein Gesamt-Score von 0 Punkten (keine Schäden) bis maximal 64 Punkten erreicht werden kann. Der VDI erfasst Organschäden kumulativ, sodass der Score mit der Zeit nur stabil bleiben oder steigen, nicht aber abnehmen kann. Eine gesundheitliche Beeinträchtigung, die im weiteren Verlauf abgeklungen ist, fließt bei nachfolgenden Bewertungen weiterhin in den Gesamt-Score mit ein.

Organschäden werden als patientenrelevant erachtet. Die Erfassung der Organschäden über den VDI basiert allerdings teilweise auf Vitalparametern, bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern und nicht ausschließlich auf einer von Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik. Darüber hinaus erfasst der VDI Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade.

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

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)

In der MANDARA-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Akutversion des generischen Fragebogens Short Form 36-Item Health Survey Version 2 (SF-36v2) erhoben.

Die Ergebnisse wurden als Responderanalyse ausgewertet, wobei als Responder die Studienteilnehmenden gewertet wurden, die eine Zunahme des Physical Component Summary (PCS)-Scores um $\geq 9,4$ Punkte bzw. Mental Component Summary (MCS)-Scores um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen. Die verwendeten Responseschwellen wurden auf Basis des Wertebereichs der Standardversion des SF-36v2 ermittelt. Bei der in der vorliegenden Studie verwendeten Akutversion des SF-36v2 weicht jedoch die Responseschwelle für den PCS geringfügig von der Standardversion ab.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) zeigt sich sowohl für den PCS als auch den MCS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation liegen die Ergebnisse der MANDARA-Studie vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab mit Mepolizumab über 52-Wochen verglichen wird.

In dieser Studie traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Remission, Asthmasymptomatik (mittels ACQ-6), sinunasale Symptomatik (mittels SNOT-22), Aktivitätsbeeinträchtigung (mittels WPAI Frage 6), sowie für die Symptomatik (mittels PGIS) weder Vor- noch Nachteile für Benralizumab gegenüber Mepolizumab.

Auch in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des generischen Fragebogens SF-36 und der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Benralizumab und Mepolizumab vor.

In der Gesamtschau liegen weder Vor- noch Nachteile von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab vor. Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Benralizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden, je nachdem ob eine organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation der EGPA vorliegt oder nicht.

a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden bestimmt.

Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation nicht belegt.

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Mepolizumab bestimmt.

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der MANDARA-Studie vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab mit Mepolizumab über 52-Wochen verglichen wird.

In dieser Studie traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Remission, Asthmasymptomatik (mittels ACQ-6), sinunasale Symptomatik (mittels SNOT-22), Aktivitätsbeeinträchtigung (mittels WPAI Frage 6), sowie für die Symptomatik (mittels PGIS) weder Vor- noch Nachteile für Benralizumab gegenüber Mepolizumab. Auch in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des generischen Fragebogens SF-36 und der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Benralizumab und Mepolizumab vor.

In der Gesamtschau liegen somit weder Vor- noch Nachteile von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab vor. Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation ist ein Zusatznutzen von Benralizumab somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für Patientengruppe b) im Dossier zugrunde gelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer stützt sich bei der Berechnung der Patientenzahlen auf die Dossierbewertung zu Mepolizumab (Beschluss vom 22. Mai 2022) und extrapoliert zusätzlich die Angaben zur Prävalenz auf das Jahr 2024. Die bereits in der Dossierbewertung

zu Mepolizumab adressierten Unsicherheiten gelten somit weiterhin. Zusätzlich sind vor dem Hintergrund der veränderten Therapiesituation auch aktuellere Daten erforderlich.

Da in der Routinedatenanalyse stationäre Codes, sowie Personen mit einer Cyclophosphamid-Behandlung berücksichtigt wurden und zudem der Anteil an rezidivierenden oder refraktären Personen mit EGPA in Krankenhäusern ermittelt wurde, können auch Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation von den angegebenen Patientenzahlen umfasst sein. Daher werden die Angaben zu Patientengruppe b) dem Beschluss für die gesamte Zielpopulation des Anwendungsgebiets zugrunde gelegt, auch wenn Angaben zum Anteil der Personen mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht vorliegen. Im Rahmen eines Addendums wurden auch verschiedene alternative Operationalisierungen zur Aufteilung der Zielpopulation geprüft. Dabei konnte allerdings kein Kriterium identifiziert werden, das eine Aufteilung der Patientenzahlen der Zielpopulation mit hinreichender Sicherheit ermöglicht.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fasenra (Wirkstoff: Benralizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. März 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Benralizumab soll durch in der Therapie der EGPA erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Benralizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Es soll mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden. Bei Patientinnen und 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere

verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Benralizumab und Mepolizumab sind als Add-on Behandlung zugelassen. Konkrete Angaben zur Basistherapie liegen in den jeweiligen Fachinformationen nicht vor. In den Zulassungsstudien wurden Mepolizumab und Benralizumab zusätzlich zu Glukokortikoiden und gegebenenfalls auch mit Immunsuppressiva eingesetzt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt nur eine Zulassung für Glukokortikoide vor.

Die Dosierung der oralen Glukokortikoide wird im Verlauf der Behandlung der EGPA patientenindividuell angepasst und folgt keiner konkreten Standarddosierung. Beispielhaft für die Gruppe der oralen Glukokortikoiden wird aus wirtschaftlichen Gründen Prednisolon in den Wirkstärken 5 mg und 20 mg dargestellt. Darüber hinaus gibt es Packungen mit einer Wirkstärke von 10 mg und 50 mg.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)⁶. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Die Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Remissionsinduktion – Cyclophosphamid und Rituximab – sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Für die Kostendarstellung wird auf die Dosierungsempfehlungen der EULAR⁷ abgestellt. Sofern keine refraktäre Situation vorliegt, wird empfohlen nach 6 Boli auf eine remissionserhaltende Therapie umzustellen. Da therapierefraktäre Patientinnen und Patienten eine Zielpopulation des Anwendungsgebietes darstellen, wird die Spanne bis zu einem Einsatz von 9 Boli dargestellt⁸.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Benralizumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁷ Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023 [Online ahead of print]. <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2023/03/16/ard-2022-223764.full.pdf>

⁸ Holle JU, et al. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. 2024. [Stand 11.03.2025] <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden				
Cyclophosphamid	3 x alle 14 Tage, gefolgt von 3 - 6 x alle 21 Tage	6,0 – 9,0	1,0	6,0 – 9,0
Mepolizumab	gefolgt von 1 x alle 28 Tage	9,0 – 6,8	1,0	9,0 – 6,8
Rituximab	2 x in 180 Tagen an Tag 1 und 15	2,0	1	2,0
Mepolizumab	gefolgt von 1 x alle 28 Tage	6,6	1	6,6
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Benralizumab	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	13,0	13 x 30 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden					
Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF 1140 mg	1140 mg	1 x 1000 mg + 1 x 200 mg	3,0	6 x 1000 mg + 3 x 200 mg –
	500 mg/m ² KOF 950 mg	950 mg	1 x 1000 mg	3,0 – 6,0	9 x 1000 mg + 3 x 200 mg
Mepolizumab	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	9,0 – 6,8	27 x 100 mg – 20,4 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Rituximab	1000 mg	1000 mg	2 x 500 mg	2,0	4 x 500 mg
Mepolizumab	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	6,6	19,8 x 100 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

- b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Benralizumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Mepolizumab	1 x alle 28 Tage	13	1,0	13
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Benralizumab	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	13,0	13 x 30 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Mepolizumab	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	13,0	39 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a) und b)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Benralizumab 30 mg	1 PEN	2 606,27 €	1,77 €	145,55 €	2 458,95 €
Prednisolon 5 mg ⁹	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 20 mg ⁹	100 TAB	21,62 €	1,77 €	0,81 €	19,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	69,60 €	1,77 €	3,23 €	64,60 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Cyclophosphamid 1000 mg	1 PIJ	33,24 €	1,77 €	1,21 €	30,26 €
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3 731,92 €	1,77 €	0,00 €	3 730,15 €
Prednisolon 5 mg ⁹	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 20 mg ⁹	100 TAB	21,62 €	1,77 €	0,81 €	19,04 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	782,56 €	1,77 €	36,60 €	744,19 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung TAB =Tablette					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2025

⁹ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Benralizumab (Fasenra); Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fasenra® 30 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Oktober 2024

Fachinformation zu Mepolizumab (Nucala); Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen / in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand Juni 2024

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Benralizumab (Fasenra); Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fasenra® 30 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Oktober 2024

Fachinformation zu Mepolizumab (Nucala); Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen / in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand Juni 2024

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 21. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Benralizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. November 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Benralizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. März 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2025 statt.

Mit Schreiben vom 8. April 2025 wurde das IQWiG mit ergänzenden Bewertungen beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 23. April und 25. April 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. April 2025 30. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Mai 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken