

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Benralizumab (Fasenra®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Add-on-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	20
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	24
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	30
4.2.5.3 Metaanalysen	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	38
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	41
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	42
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	43
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	49
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	49
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	50
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	55
4.3.2 Weitere Unterlagen	57

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	57
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	58
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	58
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	59
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	59
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	62
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	63
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	64
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	64
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	65
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	66
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	67
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	67
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	67
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	68
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	69
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	69
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	69
4.4.2.1	Therapeutischer Bedarf.....	70
4.4.2.2	Erweiterung des Therapiespektrums durch Benralizumab	71
4.4.2.3	Relevanz der NATRON-Studie für die Nutzenbewertung	71
4.4.2.3.1	Einordnung der NATRON-Studie für beide Populationen	72
4.4.2.3.1.1	Ähnlichkeit des Krankheitsbildes	72
4.4.2.3.1.2	Ähnlichkeit der Pharmakologie	73
4.4.2.3.1.3	Plausibilität eines vergleichbaren Therapieansprechens	74
4.4.2.3.1.4	Übertragbarkeit der Sicherheit.....	75
4.4.2.3.2	Eignung des Evidenztransfers für die Nutzenbewertung	76
4.4.2.4	Darstellung der NATRON-Studie	76
4.4.2.4.1	Studiendesign	76
4.4.2.4.2	Intervention und Kontrolle	77
4.4.2.4.3	Studienpopulation	77
4.4.2.4.4	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	78
4.4.2.4.5	Endpunkte	78
4.4.2.4.5.1	HES-Schübe.....	78
4.4.2.4.5.2	Hämatologisches Rezidiv	79
4.4.2.4.5.3	Anhaltender AEC < 500 Zellen/ μ L	79
4.4.2.4.5.4	Kortikosteroidbedarf.....	79
4.4.2.4.5.5	Patientenberichtete Endpunkte	79
4.4.2.4.5.6	Sicherheit	82
4.4.2.4.6	Statistische Auswertung	82
4.4.2.5	Studienergebnisse der NATRON-Studie	84

4.4.2.5.1	Mortalität.....	90
4.4.2.5.2	Morbidität.....	90
4.4.2.5.2.1	HES-Schübe.....	90
4.4.2.5.2.2	Hämatologisches Rezidiv (AEC $\geq$ 1.000 Zellen/ μ L)	91
4.4.2.5.2.3	Anhaltender AEC < 500 Zellen/ μ L	92
4.4.2.5.2.4	Kortikosteroidbedarf.....	92
4.4.2.5.2.5	PROMIS Fatigue SF-7a.....	93
4.4.2.5.2.6	PGI-S	94
4.4.2.5.2.7	PGI-C.....	94
4.4.2.5.2.8	HES-Symptom-Fragebogen.....	94
4.4.2.5.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2).....	94
4.4.2.5.4	Sicherheit.....	95
4.4.2.6	Schlussfolgerung zur Ableitung des Zusatznutzens für Benralizumab	97
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	101
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	101
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	101
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	101
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	102
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	102
4.6	Referenzliste.....	104
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		110
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		114
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		116
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		117
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		137
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		140

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	21
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	56
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	57
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	59
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	60
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	61

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	63
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	64
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	64
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	65
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	67
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	68
Tabelle 4-28: Ergebnis des Interaktionsterms der alters- oder krankheitsschwereabhängigen Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt Zeit bis zum ersten HES-Schub der Studie NATRON.....	75
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte bis zum Ende der DB-Phase (Woche 24) der Studie NATRON	84
Tabelle 4-30: Ergebnisse der häufigsten UE (jegliche UE ≥ 3 % in mindestens einem Behandlungsarm) nach PT bis zum Ende der DB-Phase (Woche 24) der Studie NATRON ..	96
Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	101
Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	138
Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	141

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Benralizumab	42
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten HES-Schub – Studie NATRON	91
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten hämatologischen Rezidiv ($AEC \geq 1.000$ Zellen/ μ L) – Studie NATRON	92
Abbildung 4-4: Verlaufskurven zur Veränderung der Fatiguesymptomatik anhand des PROMIS Fatigue SF-7a im Vergleich zur Baseline – Studie NATRON.....	93
Abbildung 4-5: Verlaufskurven zur Veränderung der PCS anhand des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline – Studie NATRON	95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEC	Absolute Eosinophil Count
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AR	Annualisierte Rate
AWG	Anwendungsgebiet
Benra	Benralizumab
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CSM	Continuous Score Method
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DB	Doppelblind
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCOA	Elektronischer Fragebogen (electronic Clinical Outcomes Assessment)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
ggf.	gegebenenfalls
HE	Hypereosinophilie
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IFN α	Interferon α
IL	Interleukin
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LR	Logistische Regression
LS-MW	Least Square-Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
LS-MWD	Differenz der mittleren Veränderungen (Least Square-Mittelwertdifferenz)
MCS	Psychische Komponente (Mental Component Summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
mind.	mindestens
mL	Milliliter
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Studienteilnehmer:innen im Analyse Set
n	Anzahl der Studienteilnehmer:innen mit Ereignis
n.b.	nicht berechnet
NCT	National Clinical Trial
OCS	Orales Kortikosteroid (Oral Corticosteroid)
OLE-Phase	Offene Verlängerungsphase (Open Label Extension Phase)
OR	Odds Ratio
PCS	Körperliche Komponente (Physical Component Summary)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q4W	Alle 4 Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
s.c.	subkutan (subcutaneously)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SF	Short Form

Abkürzung	Bedeutung
SF-36v2	Short Form-36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP1	Teilpopulation 1
TP2	Teilpopulation 2
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time to Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
µL	Mikroliter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Es wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Benralizumab als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet.

Patientenpopulation

Erwachsene und jugendliche Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilen Syndrom (HES) ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Benennung der zVT von Benralizumab erfolgten zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), die von AstraZeneca für die Herleitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier zugrunde gelegt wurden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand im Rahmen der Planung des Studiendesigns der NATRON-Studie am 25.09.2019 (Vorgangsnummer: 2019-B-174) statt (1). Das zweite Beratungsgespräch erfolgte am 26.09.2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-168) nach der Zulassung von Mepolizumab für die Indikation des HES (2).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die folgenden zVT für zwei Patientenpopulationen festgelegt:

Teilpopulation 1

Für die erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre, Teilpopulation 1 [TP1]) wurde für Benralizumab im vorliegenden Dossier folgende zVT bestimmt (2):

- Mepolizumab

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

Teilpopulation 2

Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, Teilpopulation 2 [TP2]) wurde für Benralizumab im vorliegenden Dossier folgende zVT bestimmt (1):

- individualisierte Therapie

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Benralizumab erfolgte unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit auf der Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Studientyp

Die Auswahl relevanter Studien gemäß Fragestellung wurde auf randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) oder Meta-Analysen aus RCT eingeschränkt.

Datenquellen

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) für die erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden, sodass keine geeigneten Daten für die formale Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen liegt mit der NATRON-Studie eine relevante klinische Studie vor. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl ist jedoch kein effektschätzerbasierter Vergleich gegenüber der zVT möglich. Die Studie bildet jedoch gemäß den etablierten regulatorischen Prinzipien der pädiatrischen Extrapolation (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]-Leitlinie E11A) die Grundlage für einen Evidenztransfer von der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) auf jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Benralizumab und der seitens des G-BA benannten zVT sind in Tabelle 4-1 zu finden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Zulassungsstudie NATRON ist placebokontrolliert und entspricht damit nicht der vom G-BA im AWG festgelegten zVT Mepolizumab für erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) (2).

Die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs auf Grundlage der Studien NATRON (Benralizumab vs. Placebo) und 200622 (Mepolizumab vs. Placebo) wurde geprüft. Ein solcher Vergleich wurde aufgrund wesentlicher Unterschiede im Studiendesign und den Patientencharakteristika als nicht sachgerecht eingestuft. Die Studien unterscheiden sich insbesondere in der Behandlungsdauer (24 Wochen vs. 32 Wochen). Zusätzlich weichen der primäre Endpunkt und die zugrunde liegende Definition eines HES-Schubs voneinander ab: Die NATRON-Studie erfasst die Zeit bis zum ersten HES-Schub als Time to Event (TTE)-Analyse, die 200622-Studie den Anteil der Patient:innen mit HES-Schub oder Studienabbruch bis Woche 32. Für einen HES-Schub lag die geforderte orale Kortikosteroid (Oral Corticosteroid, OCS)-Erhöhungsdauer bei ≥ 2 Tagen (NATRON) vs. ≥ 5 Tagen (200622). Als zusätzliches Kriterium für einen Schub wurde in der NATRON-Studie eine

Hospitalisierung und in der 200622-Studie der Erhalt von ≥ 2 Zyklen verblindeten OCS definiert. Weiterhin unterscheiden sich die Patientenpopulationen strukturell: Die mediane OCS-Dosis lag in der 200622-Studie zu Baseline bei 10,0 mg/Tag und in der NATRON-Studie bei 5,0 mg/Tag. Gleichzeitig waren die Patient:innen in der NATRON-Studie im Durchschnitt länger symptomatisch (7,9 Jahre vs. 5,66 Jahre seit Symptombeginn), die Patient:innen in der 200622-Studie wurden jedoch länger diagnostiziert (5,55 Jahre vs. 4,3 Jahre), sodass die Vergleichbarkeit der Krankheitsschwere unklar bleibt. Auch das belastendste Symptom unterscheidet sich grundlegend (Fatigue 39 % vs. Atembeschwerden 56 %), was auf heterogene Krankheitsausprägungen und potenziell unterschiedliche Krankheitsverläufe hinweist. Diese kumulierten Unterschiede verdeutlichen, dass eine indirekte Vergleichsberechnung nicht sachgerecht wäre.

Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) wird hingegen die vom G-BA festgelegte zVT (individualisierte Therapie) getroffen. Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patient:innen in dieser Population kann jedoch kein belastbarer direkter Vergleich durchgeführt werden, sodass eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise entfällt.

Die Studie bildet jedoch gemäß den etablierten regulatorischen Prinzipien der pädiatrischen Extrapolation (ICH-Leitlinie E11A) die Grundlage für einen Evidenztransfer von der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) auf jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2). Dieses Vorgehen wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) auf Basis der gezeigten Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes, des Wirkmechanismus sowie des Therapieansprechens akzeptiert und liegt der Zulassung in dieser Altersgruppe zugrunde.

Die Ergebnisse der NATRON-Studie werden daher im Folgenden zusammenfassend dargestellt und in Abschnitt 4.4.2 ausführlicher beschrieben, um den medizinischen Nutzen von Benralizumab im AWG einzuordnen und Zusatznutzen für jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) abzuleiten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei der Zulassungsstudie NATRON handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde (DB) und placebokontrollierte Phase-III-Studie mit anschließender offener Verlängerungsphase (Open Label Extension, OLE-Phase), in der Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab bei Patient:innen mit HES untersucht wurden. Nach der 24-wöchigen DB-Behandlungsphase konnten alle Studienteilnehmer:innen in die OLE-Phase übergehen, in der alle – unabhängig von ihrer vorherigen Behandlung – Benralizumab erhielten. Insgesamt wurde die Studie an 40 Zentren in 15 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen waren erwachsene und jugendliche Patient:innen ab 12 Jahren mit dokumentiertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache und negativem FIP1L1:PDGFRA-Fusionsstatus.

Die im Dossier dargestellten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 07.05.2025 und entsprechen den finalen Ergebnissen der 24-wöchigen DB-Phase, wie im Studienbericht der Studie NATRON berichtet. Ergänzend wurden für die Nutzenbewertung von Benralizumab Hedges' g auf Basis der vorliegenden Differenz der mittleren Veränderungen (Least Square Mittelwertdifferenz, LS-MWD) nachberechnet sowie unadjustierte Risk Ratio (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) als Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Benralizumab führte in der NATRON-Studie zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Krankheitsaktivität und der Rückfälle bei Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES. Gegenüber Placebo verringerte Benralizumab signifikant:

- das Risiko für den ersten HES-Schub (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall {KI}]: 0,35 [0,18; 0,69], $p = 0,0024$)
- den Anteil an Patient:innen mit HES-Schüben (Benralizumab: 22,4 % vs. Placebo: 45,5 %; RR [95 %-KI]: 0,48 [0,29; 0,80], $p = 0,003$)
- die annualisierte Rate der HES-Schübe pro Patientenjahr (Benralizumab: 0,41 Schübe pro Jahr vs. Placebo: 1,23 Schübe pro Jahr; Rate Ratio [95 %-KI]: 0,34 [0,18; 0,63], $p < 0,001$)
- das Risiko für ein hämatologisches Rezidiv (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,03; 0,20], $p < 0,0001$). Dabei trat ein Rezidiv bei 9,0 % der Patient:innen im Benralizumab-Arm und bei 63,6 % im Placebo-Arm auf (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,07; 0,31], $p < 0,0001$).

Zudem zeigten sich signifikante und klinisch relevante Verbesserungen:

- der Fatiguesymptomatik (LS-MWD [95 %-KI]: -4,72 [-7,6; -1,8], $p = 0,0017$; Hedges' g: -0,57 [-0,93; -0,21]). Besonders bei höheren Schwellenwerten (≥ 10 Punkte [Benralizumab: 38,8 % vs. Placebo 19,7 %, RR [95 %-KI]: 1,97 [1,11; 3,49], $p = 0,0155$] und ≥ 13 Punkte [Benralizumab: 31,3 % vs. Placebo 10,6 %; RR [95 %-KI]: 2,96 [1,35; 6,48], $p = 0,0034$]) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant ausgeprägt.
- der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der körperlichen Komponente (Physical Component Summary, PCS) der Short Form-36 Version 2 (SF-36v2) (LS-MWD [95 %-KI]: 4,54 [1,9; 7,1], $p = 0,0008$; Hedges' g: 0,61 [0,25; 0,98])
- der patientenberichteten Veränderung des Gesundheitszustands seit Studienbeginn (Patient Global Impression of Change [PGI-C]: Kategorien „viel besser“, „deutlich besser“ oder „etwas besser“) (RR [95 %-KI]: 1,68 [1,26; 2,25], $p = 0,0001$). Insgesamt gaben 81,2 % der Patient:innen unter Benralizumab eine Verbesserung an, während es unter Placebo 48,3 % waren. Zudem war im Benralizumab-Arm die Wahrscheinlichkeit, den Zustand „viel besser“ zu Woche 24 zu berichten, signifikant höher als im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 1,75 [1,02; 3,00], $p = 0,0351$).

Das Sicherheitsprofil von Benralizumab unterschied sich in den Raten unerwünschter Ereignisse (UE) nicht signifikant von Placebo (Benralizumab: 64,2 % vs. Placebo: 66,7 %). Insgesamt belegen die Ergebnisse den klinischen Nutzen von Benralizumab als *Add-on*-Therapie bei HES.

Für eine ausführliche Darstellung wird auf Abschnitt 4.4.2 verwiesen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzenst

Das HES ist eine seltene, heterogene Erkrankung mit vielfältigen, oft schwer belastenden Symptomen und einer hohen Krankheitslast. Patient:innen leiden unter chronischen Beschwerden, häufigen Schüben, Organschäden sowie einer deutlich reduzierten Lebensqualität (3–5). Zentrale Therapieziele sind die Verhinderung von HES-Schüben, die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität sowie die Verhinderung einer weiteren Krankheitsprogression (6).

Die NATRON-Studie zeigte, dass Benralizumab diese Ziele in besonderem Maße adressiert: Die Behandlung führte zu einer signifikanten Reduktion der HES-Schubrate, einem um 65 % verringerten Risiko für einen ersten Schub und einer signifikanten Senkung hämatologischer Rezidive um 92 % im Vergleich zu Placebo.

Im Benralizumab-Arm zeigte sich im Vergleich zum Placebo-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung der Fatigue, der von den Patient:innen berichteten Veränderung des Gesundheitszustands (PGI-C) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36v2. Darüber hinaus verbesserte sich die Symptomatik deutlich: Die Krankheitsschwere nahm ab und mehr Patient:innen wiesen keine oder nur milde Symptome auf.

Das Sicherheitsprofil von Benralizumab war über den gesamten Studienverlauf dem im Placebo-Arm ähnlich und wurde durch die Ergebnisse der OLE-Phase bestätigt.

Bislang war Mepolizumab für Patient:innen im vorliegenden AWG die einzige zielgerichtete, zugelassene Therapieoption. Benralizumab erweitert nun die verfügbaren, zielgerichteten Behandlungsoptionen. Externe Evidenz aus Studien in den Indikationen Asthma- und eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) liefert Hinweise darauf, dass ein Wechsel von Mepolizumab zu Benralizumab bei unzureichendem Ansprechen klinisch sinnvoll sein kann (7–13). Auch wenn diese Daten nicht unmittelbar aus dem vorliegenden AWG stammen, unterstreichen sie die potenzielle therapeutische Relevanz von Benralizumab für Patient:innen mit weiterhin unzureichender Krankheitskontrolle.

Darüber hinaus unterscheidet sich Benralizumab von Mepolizumab im praktischen Anwendungsaufwand. Die Behandlung erfolgt einmal monatlich mit einer einzelnen 30-mg-Injektion, während für Mepolizumab drei separate Injektionen erforderlich sind (14, 15). Der geringere Injektionsaufwand pro Behandlungstermin kann die Handhabung der Therapie erleichtern und zu einer besseren Praktikabilität im Versorgungsalltag beitragen.

Für jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) ist der therapeutische Bedarf weiterhin als hoch einzuschätzen, da in dieser Altersgruppe vor der Zulassung von Benralizumab keine zugelassene Therapie zur Verfügung stand und die Behandlung bislang überwiegend auf systemischen Kortikosteroiden sowie weiteren, häufig langfristig einzusetzenden Therapieoptionen wie Immunsuppressiva oder zytoreduktiven Substanzen basiert, die mit einem relevanten Nebenwirkungs- und Belastungspotenzial insbesondere im Wachstums- und Entwicklungsalter verbunden sind.

Zusammenfassend zeigte Benralizumab in der placebokontrollierten NATRON-Studie signifikante und klinisch relevante Vorteile bei zentralen Aspekten der Krankheitskontrolle bei erwachsenen und jugendlichen Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache. Unter Benralizumab wurden HES-Schübe sowie die annualisierte Schubrate pro Patientenjahr reduziert; zudem war das Risiko für ein hämatologisches Rezidiv signifikant geringer und die Fatiguesymptomatik signifikant verbessert. Diese Ergebnisse unterstreichen den therapeutischen Stellenwert von Benralizumab als zielgerichtete Behandlungsoption in einer bislang begrenzten Therapielandschaft. Besonders für erwachsene Patient:innen, die auf Mepolizumab nicht ausreichend ansprechen, und jugendliche Patient:innen, die bisher ausschließlich mit der beschriebenen Basistherapie behandelt werden konnten, stellt Benralizumab die einzige zielgerichtete, zugelassene, wirksame und evidenzbasierte Behandlungsoption dar und nimmt damit eine zentrale Rolle in der begrenzten Behandlungslandschaft ein. Darüber hinaus ist mit Benralizumab pro Behandlungstermin ein geringerer Injektionsaufwand verbunden, was die praktische Handhabung der Therapie erleichtern kann.

Als Fazit kann festgehalten werden, dass Benralizumab auf Basis der vorliegenden Evidenz einen klinisch relevanten und therapeutisch bedeutsamen Nutzen im vorliegenden AWG zeigt und die bestehende Therapielandschaft als zielgerichtete Behandlungsoption sinnvoll erweitert. Ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Mepolizumab für erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) kann jedoch aufgrund fehlender vergleichender Daten gegenüber Mepolizumab formal nicht abgeleitet werden. Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2), für die Mepolizumab nicht als zVT vorgesehen ist und stattdessen eine individualisierte Therapie als zVT gilt, wird ein Zusatznutzen auf Basis der übertragbaren Evidenz im Rahmen eines Evidenztransfers gemäß den etablierten regulatorischen Prinzipien der pädiatrischen Extrapolation (ICH-Leitlinie E11A) begründet. Diese Evidenz zeigt, dass für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) ein Zusatznutzen vorliegt, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Benralizumab als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache im Vergleich zur zVT. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgte unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit auf der Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Zur Benennung der zVT von Benralizumab erfolgten zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA, die von AstraZeneca für die Herleitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier zugrunde gelegt wurden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand im Rahmen der Planung des Studiendesigns der NATRON-Studie am 25.09.2019 (Vorgangsnummer: 2019-B-174) statt (1). Das zweite Beratungsgespräch erfolgte am 26.09.2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-168) nach der Zulassung von Mepolizumab für die Indikation des HES (2).

Für das vorliegende Nutzenbewertung wurden die folgenden zVT für zwei Patientenpopulationen festgelegt:

Teilpopulation 1

Für die erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre) wurde für Benralizumab im vorliegenden Dossier folgende zVT bestimmt (2):

- Mepolizumab

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

Teilpopulation 2

Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre) wurde für Benralizumab im vorliegenden Dossier folgende zVT bestimmt (1):

- individualisierte Therapie

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind. Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von RCT-Studien in die Nutzenbewertung werden in der nachfolgenden Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene und jugendliche Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter (KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Patientenpopulation entspricht nicht dem AWG	Zugelassene Population gemäß Fachinformation von Benralizumab (14)
Intervention	Benralizumab 30 mg s.c. Q4W	Intervention abweichend	Benralizumab ist das im Rahmen dieses Dossiers zu bewertende Arzneimittel
Vergleichstherapie	Teilpopulation 1: Mepolizumab 300 mg s.c. Q4W ^a Teilpopulation 2: Individualisierte Therapie	Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT	Vom G-BA definierte zVT § 6 der VerfO (16)
Endpunkte	Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt zur Bewertung der: • Mortalität • Morbidität • gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Sicherheit	Kein patientenrelevanter Endpunkt	Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Absatz 2 VerfO (16)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Studientyp	Studie im RCT-Design oder Meta-Analyse aus RCT	Keine Studien im RCT-Design oder daraus abgeleitete Meta-Analyse	Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 3 Verfo (16)
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mind. 24 Wochen belegen
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich
Sprache	Publikationen in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Ausreichendes Verständnis zur Bewertung der Eignung der Studie erforderlich
a: Die Verabreichung von Mepolizumab entspricht der Fachinformation (15). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 15.04.2026). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (siehe Tabelle 4-1). In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Lefebvre-Filter verwendet (17). Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A sowie die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister bzw. Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, Clinical Trials Information System (CTIS) und dem Clinical Data Suchportal der EMA nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 15.04.2026).

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B sowie die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Am 15.04.2026 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach dem zu bewertenden Arzneimittel Benralizumab. Es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich der Kategorien Therapiegebiet, Orphan Drug-Status und Verfahrensstand. Zudem wurde eine generelle Suche mit dem Suchbegriff Benralizumab über das Suchfeld der Internetseite des G-BA durchgeführt. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern, Ergebnisdatenbanken und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien wurde unabhängig von zwei Reviewern unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-1 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als „nicht relevant“ zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Reviewer wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Abschnitt 4.3 wird für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie gegenüber der zVT identifiziert. Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen liegt mit der NATRON-Studie eine relevante klinische Studie vor.

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Jugendlichen ist jedoch kein Vergleich basierend auf Effektschätzern gegenüber der zVT möglich, sodass eine formale Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens im Sinne der Nutzenbewertung nicht erfolgen kann und eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise entfällt.

In Abschnitt 4.4 wird dennoch auf Basis der Ergebnisse der NATRON-Studie aus dem klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) ein Evidenztransfer von der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) im Sinne der ICH-Leitlinie E11A durchgeführt (18). Dieses Vorgehen wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA als valide anerkannt und wird daher als belastbare Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) herangezogen.

Ergänzend werden unadjustierte Post-hoc-Sensitivitätsanalysen in Form von RR, OR und RD dargestellt. Diese ermöglichen zum einen für Endpunkte ohne statistischen Vergleich im CSR eine quantitative Einordnung und dienen zum anderen der nutzenbewertungskonformen Darstellung geeigneter Effektmaße für Endpunkte mit Vergleich im CSR, in denen ausschließlich OR berichtet wurden. Zusätzlich erlauben sie die Prüfung der Robustheit und Konsistenz der CSR-Ergebnisse.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Abschnitt 4.3 wird für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert. Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen liegt mit der NATRON-Studie eine relevante klinische Studie vor.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Jugendlichen ist jedoch kein Vergleich basierend auf Effektschätzern gegenüber der zVT möglich, sodass eine formale Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens im Sinne der Nutzenbewertung nicht erfolgen kann. Auf eine Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens in Abschnitt 4.3 wird daher verzichtet.

In Abschnitt 4.4 wird dennoch auf Basis der Ergebnisse der NATRON-Studie aus dem CSR ein Evidenztransfer von der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) im Sinne der ICH-Leitlinie E11A durchgeführt (18). Dieses Vorgehen wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA als valide angesehen und wird daher als belastbare Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) herangezogen. Zusätzlich zu den Ergebnissen aus dem CSR werden unadjustierte post-hoc Sensitivitätsanalysen dargestellt, um die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse des CSR zu untermauern.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Abschnitt 4.3 wird für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert. Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen liegt mit der NATRON-Studie eine relevante klinische Studie vor.

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Jugendlichen ist jedoch kein Vergleich basierend auf Effektschätzern gegenüber der zVT möglich, sodass eine formale Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens im Sinne der Nutzenbewertung nicht erfolgen kann. Auf die Gegenüberstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens in Abschnitt 4.3 wird daher verzichtet.

Im Abschnitt 4.4 wird dennoch auf Basis der Ergebnisse der NATRON-Studie aus dem CSR ein Evidenztransfer von der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) im Sinne der ICH-Leitlinie E11A durchgeführt (18). Dieses Vorgehen wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA als valide angesehen und wird daher als belastbare Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) herangezogen. Zusätzlich zu den Ergebnissen aus dem CSR werden unadjustierte post-hoc Sensitivitätsanalysen dargestellt, um die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse des CSR zu untermauern.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Meta-Analysen dargestellt.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023.
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Abschnitt 4.3 wird für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert. Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen liegt mit der NATRON-Studie eine relevante klinische Studie vor.

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Jugendlichen ist jedoch kein effektschätzerbasierter Vergleich gegenüber der zVT möglich.

In Abschnitt 4.4 wird dennoch auf Basis der Ergebnisse der NATRON-Studie aus dem CSR ein Evidenztransfer von der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) im Sinne der ICH-Leitlinie E11A durchgeführt (18). Dieses Vorgehen wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA als valide angesehen und wird daher als belastbare Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) herangezogen. Zusätzlich zu den Ergebnissen aus dem CSR werden unadjustierte post-hoc Sensitivitätsanalysen dargestellt, um die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse des CSR zu untermauern.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere

Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Abschnitt 4.3 wird für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert. Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen liegt mit der NATRON-Studie eine relevante klinische Studie vor.

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Jugendlichen ist jedoch kein Vergleich basierend auf Effektschätzern gegenüber der zVT möglich. Subgruppenanalysen wurden aus diesem Grund nur vereinzelt durchgeführt.

Im Abschnitt 4.4 wird dennoch auf Basis der Ergebnisse NATRON-Studie ein Evidenztransfer von der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) im Sinne der ICH-Leitlinie E11A durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA als valide angesehen und wird daher als belastbare Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) herangezogen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs auf Grundlage der Studien NATRON (Benralizumab vs. Placebo) und 200622 (Mepolizumab vs. Placebo) wurde geprüft. Ein solcher Vergleich wurde aufgrund wesentlicher Unterschiede im Studiendesign und den Patientencharakteristika als nicht sachgerecht eingestuft. Die Studien unterscheiden sich insbesondere in der Behandlungsdauer (24 Wochen vs. 32 Wochen). Zusätzlich weichen der primäre Endpunkt und die zugrunde liegende Definition eines HES-Schubs voneinander ab: Die NATRON-Studie erfasst die Zeit bis zum ersten HES-Schub als TTE-Analyse, die 200622-Studie den Anteil der Patient:innen mit HES-Schub oder Studienabbruch bis Woche 32. Für einen HES-Schub lag die geforderte OCS-Erhöhungsdauer bei ≥ 2 Tagen (NATRON) vs. ≥ 5 Tagen (200622). Als zusätzliches Kriterium für einen Schub wurde in der NATRON-Studie eine Hospitalisierung und in der 200622-Studie der Erhalt von ≥ 2 Zyklen verblindeten OCS definiert. Weiterhin unterscheiden sich die Patientenpopulationen strukturell: Die mediane OCS-Dosis lag in der 200622-Studie zu Baseline bei 10,0 mg/Tag und in der NATRON-Studie bei 5,0 mg/Tag, gleichzeitig waren die Patient:innen in der NATRON-Studie im Durchschnitt länger symptomatisch (7,9 Jahre vs. 5,66 Jahre seit Symptombeginn), die Patient:innen in der 200622-Studie wurden jedoch länger diagnostiziert (5,55 Jahre vs. 4,3 Jahre), sodass die Vergleichbarkeit der Krankheitsschwere unklar bleibt. Auch das belastendste Symptom unterscheidet sich grundlegend (Fatigue 39 % vs. Atembeschwerden 56 %), was auf heterogene Krankheitsausprägungen und potenziell unterschiedliche Krankheitsverläufe hinweist. Diese kumulierten Unterschiede verdeutlichen, dass eine indirekte Vergleichsberechnung nicht sachgerecht wäre.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
NATRON (NCT04191304 / D3254C00001)	Ja	Ja	Laufend	<u>DB:</u> 24 Wochen ^a <u>OLE:</u> mind. 2 Jahr ^b	Benralizumab 30 mg/mL s.c. Q4W, Placebo s.c. Q4W
CLIPS (NCT06512883 / D3255C00004)	Nein	Ja	Laufend	<u>Open-Label:</u> 52 Wochen <u>OLE:</u> mind. 1 Jahr ^c	Benralizumab, s.c. Q4W
a: Der Primary Database Lock erfolgte, nachdem bei ca. 38 Patient:innen ein HES-Schub innerhalb der 24-wöchigen DB-Phase aufgetreten war und alle randomisierten Patient:innen entweder die 24-wöchige DB-Phase beendet oder die Studie vor Woche 24 abgebrochen hatten. b: Nach der 24-wöchigen DB-Behandlungsphase konnten alle Studienteilnehmer:innen in die OLE-Phase übergehen, in der alle – unabhängig von ihrer vorherigen Behandlung – Benralizumab für mind. 1 Jahr erhielten. Früher eingeschriebene Patient:innen können länger als 1 Jahr in der OLE verbleiben. Nach dem 6. Protokoll Amendment wurde die OLE-Phase auf mind. 2 Jahre verlängert. c: Nach der 52-wöchigen offenen Behandlungsphase konnten alle Studienteilnehmer:innen in die OLE-Phase übergehen, in der alle Benralizumab für mind. 1 Jahr erhielten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information: 15.04.2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NATRON	Teilpopulation 1: - Studienkomparator entspricht nicht der zVT Teilpopulation 2: - Studienkomparator entspricht der zVT. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Jugendlichen ist jedoch kein effektschätzerbasierter Vergleich gegenüber der zVT möglich. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis eines Evidenztransfers gemäß den etablierten regulatorischen Prinzipien der pädiatrischen Extrapolation (ICH-Leitlinie E11A) (18)
CLIPS	Teilpopulation 1: - Studienpopulation entspricht nicht der Teilpopulation 1 Teilpopulation 2: - Studienkomparator entspricht nicht der zVT
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

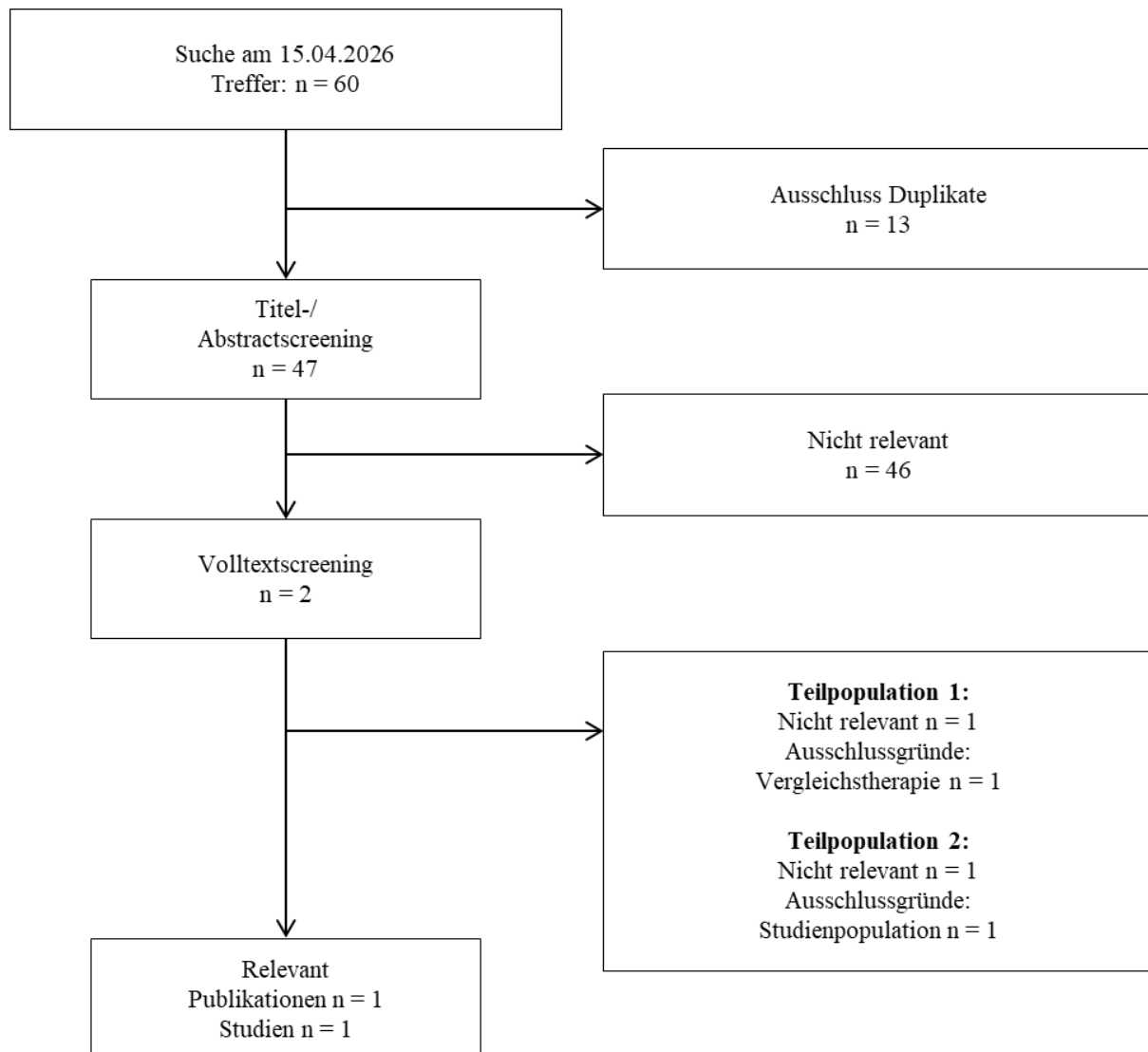


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Benralizumab

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Es wurde keine für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) relevante klinische Studie identifiziert. Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen liegt mit der NATRON-Studie eine relevante klinische Studie vor. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl ist jedoch kein effektschätzerbasierter Vergleich gegenüber der zVT möglich.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information: 15.04.2026 Studienregister, 15.04.2026 Studienergebnisdatenbanken

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information: 15.04.2026

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Es wurde keine für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) relevante klinische Studie identifiziert. Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen liegt mit der NATRON-Studie eine relevante klinische Studie vor. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl ist jedoch kein effektschätzerbasierter Vergleich gegenüber der zVT möglich.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Das klinische Entwicklungsprogramm für die Anwendung von Benralizumab umfasst eine Vielzahl an Studien. Für das AWG des unzureichend kontrollierten HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache bei erwachsenen und jugendlichen Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg liegt die zulassungsbegründende RCT-Studie NATRON vor.

Die placebokontrollierte Studie NATRON ermöglicht für die Nutzenbewertung von Benralizumab jedoch keinen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA im vorliegenden AWG festgelegten zVT Mepolizumab für erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) (2).

Damit besteht für Benralizumab aus den vorliegenden direktvergleichenden Daten für die erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) keine Grundlage zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT Mepolizumab. Eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung eines Zusatznutzens für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) entfällt dadurch.

Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen wird die vom G-BA festgelegte zVT (individualisierte Therapie) getroffen, sodass ein Zusatznutzen über einen Evidenztransfer abgeleitet wird.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Studie identifiziert, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet ist (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-10 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Studie identifiziert, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet ist (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von

standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse

unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-13 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Studie identifiziert, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet ist (siehe Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend. Es wurde keine Studie identifiziert, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet ist (siehe Abschnitt 4.2.1).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Studie identifiziert, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet ist (siehe Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁹ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Studie identifiziert, die zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet ist (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-22 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-25 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Zulassungsstudie NATRON ist placebokontrolliert. Somit entspricht der Studienkomparator nicht der vom G-BA im AWG festgelegten zVT Mepolizumab für erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) (2). Ein indirekter Vergleich auf Grundlage der Studien NATRON (Benralizumab vs. Placebo) und 200622 (Mepolizumab vs. Placebo) ist methodisch nicht zulässig.

Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) wird hingegen die vom G-BA festgelegte zVT (individualisierte Therapie) getroffen, damit wird die NATRON-Studie für die Nutzenbewertung als relevant bewertet und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen. Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patient:innen in dieser Population kann jedoch kein belastbarer direkter Vergleich durchgeführt werden, sodass eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise entfällt.

Die Studie bildet jedoch gemäß den etablierten regulatorischen Prinzipien der pädiatrischen Extrapolation (ICH-Leitlinie E11A) die Grundlage für einen Evidenztransfer von der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) auf jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Therapeutischer Bedarf

Erwachsene und jugendliche Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache leiden unter einer hohen Krankheitslast und erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität, insbesondere durch Fatigue, die Beteiligung verschiedener Organsysteme (z. B. Haut, Lunge, Gastrointestinaltrakt, Herz, Nervensystem) sowie psychischer Belastung. (3–5). Die Erkrankung ist sehr heterogen ausgeprägt und Krankheitsschübe können jedes Organsystem betreffen, wobei sie bestehende Organdysfunktionen verschlechtern oder neue Organschäden verursachen können. Besonders wichtig ist die Vermeidung schwerer Organkomplikationen – etwa kardialer Beteiligung – da diese mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (19, 20). Da die Krankheitslast somit wesentlich durch die Häufigkeit und Schwere der Schübe sowie die daraus resultierenden Organschäden bestimmt wird, sind die Verhinderung von HES-Schüben, die Reduktion der Symptomatik und die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Vermeidung einer weiteren Krankheitsprogression zentrale Therapieziele (6). Konventionelle Therapien wie Kortikosteroide, Immunsuppressiva und zytoreduktive Behandlungen können zu Therapieresistenz und erheblichen Nebenwirkungen führen (4, 21–23). Insbesondere bei Jugendlichen ist eine längerfristige, systemische Kortikosteroidexposition kritisch und mit relevanten Langzeitfolgen verbunden (24, 25). Darüber hinaus erleben sowohl jugendliche als auch erwachsene Patient:innen trotz dieser Therapien weiterhin Krankheitsschübe (23, 26, 27).

Für erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) war Mepolizumab bisher die einzige zielgerichtete, zugelassene Therapie bei unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache; dennoch sprechen nicht alle Patient:innen gleichermaßen auf diese Behandlung an (28, 29). Aufgrund der weiterhin bestehenden Rückfälle und Unverträglichkeiten unter konventionellen Therapien sowie des fehlenden Ansprechens auf Mepolizumab bei einem Teil der Patient:innen besteht ein therapeutischer Bedarf an zusätzlichen, wirksamen und verträglichen Behandlungsoptionen für HES.

Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) war demgegenüber im vorliegenden AWG bis zur Zulassung von Benralizumab keine zugelassene Therapie verfügbar, sodass hier ausschließlich die beschriebene Basistherapie eingesetzt werden konnte. Für diese Patient:innen ist der therapeutische Bedarf weiterhin als hoch einzuschätzen, da in dieser Altersgruppe vor der Zulassung von Benralizumab keine zugelassene, zielgerichtete

Therapieoption zur Verfügung stand und die Behandlung bislang überwiegend auf systemischen Kortikosteroiden sowie weiteren, häufig langfristig einzusetzenden Therapieoptionen wie Immunsuppressiva oder zytoreduktiven Substanzen basiert. Diese Therapien sind mit einem relevanten Nebenwirkungs- und Belastungspotenzial verbunden (u. a. Wachstumsverzögerung, Störungen der pubertären Entwicklung, Beeinträchtigung der Knochenmineralisation, erhöhte Infektanfälligkeit sowie organspezifische Toxizitäten), das im Wachstums- und Entwicklungsalter besonders kritisch zu bewerten ist. In dieser Lebensphase können therapiebedingte Effekte nicht nur vorübergehend, sondern potenziell nachhaltig in physiologische Reifungsprozesse eingreifen und mit langfristigen, gesundheitlichen Einschränkungen einhergehen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2) (24, 25).

4.4.2.2 Erweiterung des Therapiespektrums durch Benralizumab

Für erwachsene und jugendliche Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache stellt Benralizumab insbesondere aufgrund seines Wirkmechanismus eine innovative Therapieoption dar. Während Mepolizumab ausschließlich das Zytokin Interleukin (IL)-5 neutralisiert und so die Reifung sowie das Überleben von Eosinophilen hemmt, bindet Benralizumab direkt an den IL-5-Rezeptor auf Eosinophilen und induziert durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität eine nahezu vollständige Depletion dieser Zellen (14). Dieser breitere und potentere Wirkmechanismus legt nahe, dass Patient:innen mit unzureichender Krankheitskontrolle unter Mepolizumab von Benralizumab profitieren können (30, 31). Einen konkreten Hinweis darauf liefert eine Single-Center-Erfahrungsstudie mit Benralizumab bei refraktären HES-Patient:innen, die anhand von 59 Fällen zeigen konnte, dass auch Patient:innen mit unzureichendem Ansprechen auf Mepolizumab unter Benralizumab eine klinische Remission erreichen können (32). Zusätzlich bestätigen Daten aus Asthma- und EGPA-Studien, dass ein Wechsel von Mepolizumab zu Benralizumab bei Non-Respondern häufig mit verbesserter Krankheitskontrolle, höheren Remissionsraten, einer signifikanten Reduktion von Exazerbationen und des oralen Kortikosteroidbedarfs sowie einer Steigerung der Lebensqualität einhergeht (7–13).

Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) ergibt sich mit Benralizumab eine erstmalig im AWG zugelassene Therapiemöglichkeit.

4.4.2.3 Relevanz der NATRON-Studie für die Nutzenbewertung

Die NATRON-Studie ist für die formale Ableitung eines Zusatznutzens in der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) nicht geeignet. Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) hingegen ist sie für die Nutzenbewertung relevant und wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2.3.1 Einordnung der NATRON-Studie für beide Populationen

Für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) entspricht der Studienkomparator der placebokontrollierten Zulassungsstudie NATRON nicht der vom G-BA im AWG festgelegten zVT Mepolizumab, sodass die Studie für einen direkten Vergleich im Sinne der Nutzenbewertung nicht verwertbar ist. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs auf Grundlage der Studien NATRON (Benralizumab vs. Placebo) und 200622 (Mepolizumab vs. Placebo) wurde im Abschnitt 4.2.5.6 geprüft, jedoch als nicht sachgerecht beurteilt, sodass auch auf diesem Wege keine formale Ableitung eines Zusatznutzens möglich ist.

Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) entspricht der Studienkomparator der NATRON-Studie der vom G-BA im AWG festgelegten zVT. Die Anzahl jugendlicher Patient:innen ist jedoch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der epidemiologisch bedingt geringen Verfügbarkeit jugendlicher Patient:innen in klinischen Studien mit insgesamt vier eingeschlossenen Patient:innen äußerst gering und erlaubt keine separate, statistisch belastbare Auswertung in dieser Population.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie NATRON werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt und der medizinische Nutzen von Benralizumab im AWG beschrieben. Zu den verfügbaren Ergebnissen aus dem CSR wurden weitere Effektmaße (unadjustiert) berechnet und abgebildet, um ein umfassendes Bild der Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab zu präsentieren, da diese Studie die Grundlage für einen Evidenztransfer auf jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) bildet.

Die Übertragbarkeit der in der NATRON-Studie beobachteten Effekte auf die Altersgruppe 12–17 Jahre (TP2) wird anhand der etablierten regulatorischen Prinzipien der pädiatrischen Extrapolation gemäß ICH-Leitlinie E11A begründet (18). Extrapolation wird dabei als evidenzbasierter Ansatz verstanden, bei dem vorhandene Daten aus einer Referenzpopulation (Erwachsene) auf eine Zielpopulation (Jugendliche) übertragen werden, sofern eine hinreichende Ähnlichkeit in Bezug auf Krankheitsbild, Pharmakologie und Therapieansprechen vorliegt. Die im Rahmen der EMA-Bewertung herangezogene Extrapolationsrationale stützt die Plausibilität der Übertragbarkeit und bildet die Grundlage der EU-Zulassungserweiterung auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2).

Im Folgenden wird die Validität dieses Transfers anhand der zentralen Kriterien der ICH-Leitlinie E11A systematisch dargestellt (18).

4.4.2.3.1.1 Ähnlichkeit des Krankheitsbildes

Das HES stellt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die durch eine persistierende Hypereosinophilie (HE) sowie durch eosinophil vermittelte entzündliche Endorganschädigungen charakterisiert sind (33–35).

Für die Zulassungsrelevante Altersgruppe der Jugendlichen (12–17 Jahre, TP2) liegen keine Hinweise auf ein grundsätzlich abweichendes klinisches Erscheinungsbild gegenüber Erwachsenen vor (36). In einer umfassenden retrospektiven Analyse zeigten Kinder und Erwachsene mit HES weitgehend vergleichbare klinische Charakteristika (37). Insbesondere waren die Verteilung der klinischen HES-Varianten, die wesentlichen Laborparameter sowie die klinischen Manifestationen über verschiedene Organsysteme hinweg als überwiegend vergleichbar ausgeprägt (36, 37).

Altersabhängige Unterschiede in Eosinophilen-Referenzbereichen betreffen überwiegend den Norm- bzw. Grenzbereich. Die für HES charakteristische HE (z. B. Absolute Eosinophil Count [AEC] $\geq 1,5 \times 10^9/L$ und/oder eosinophilengetriebene Organbeteiligung) ist hiervon abzugrenzen und stellt sowohl in der Adoleszenz als auch im Erwachsenenalter einen eindeutig pathologischen Befund dar.

Trotz der Heterogenität des HES zeigen die verfügbaren vergleichenden Daten eine weitgehende Übereinstimmung der klinischen HES-Varianten, der Organmanifestationen sowie des Krankheitsverlaufs zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patient:innen. Darüber hinaus wurde ein vergleichbarer Krankheitsverlauf zwischen Kindern und Erwachsenen beschrieben, einschließlich ähnlicher Krankheitsdauer, Verlaufsformen und Prognosen. Insbesondere zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Persistenz der Erkrankung, der Rate an Remissionen oder der Mortalität zwischen den Altersgruppen (36).

Vor diesem Hintergrund ist von einer hohen Ähnlichkeit der krankheitsbestimmenden Mechanismen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patient:innen auszugehen (36).

4.4.2.3.1.2 Ähnlichkeit der Pharmakologie

Populationspharmakokinetische sowie Expositions-Response-Analysen, die im Rahmen des Zulassungsprozesses von Benralizumab im AWG des HES zur Bewertung der Extrapolierbarkeit auf die pädiatrische/jugendliche Population durchgeführt und bei der EMA eingereicht wurden, zeigen, dass bei Jugendlichen (12–17 Jahre, TP2) vergleichbare systemische Expositionen wie bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre, TP1) erreicht werden und dass bei vergleichbarer Exposition kein Unterschied im klinischen Behandlungseffekt besteht (36). Damit ergibt sich kein Hinweis auf eine altersabhängige Effektmodifikation.

Diese Ergebnisse werden durch publizierte populationspharmakokinetische und Expositions-Response-Analysen aus dem Asthma-Studienprogramm gestützt, die ebenfalls keine klinisch relevanten Unterschiede in Exposition oder Behandlungseffekt zwischen erwachsenen und jugendlichen Patient:innen zeigen (38–40).

Zusätzlich ist die Übertragbarkeit des pharmakodynamischen Effekts auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) plausibel. Die wesentliche pharmakodynamische Wirkung von Benralizumab – die rasche und ausgeprägte Depletion peripherer Blut-Eosinophile als direkter Marker der Zielinteraktion am IL-5R α – wird im therapeutischen Expositionsbereich konsistent und weitgehend vollständig erreicht (36).

Vor dem Hintergrund der im Rahmen der EMA-Bewertung gezeigten, vergleichbaren systemischen Expositionen bei Jugendlichen und Erwachsenen ist daher kein klinisch relevanter Unterschied in der Ausprägung des pharmakodynamischen Effekts zu erwarten (36). Diese Annahme wird durch Daten aus dem Asthma-Studienprogramm weiter gestützt, in denen bei jugendlichen Patient:innen unter Benralizumab eine vergleichbare Eosinophilen-Depletion sowie keine relevanten Unterschiede in Exposition oder klinischem Effekt im Vergleich zu Erwachsenen beobachtet wurden (38–40).

Indikationsübergreifend wurde die Eosinophilen-Depletion unter Benralizumab konsistent in Erkrankungen mit eosinophiler Pathophysiologie gezeigt, einschließlich HES, schwerem eosinophilem Asthma und EGPA (9, 14, 41–44), was die Robustheit des Wirkprinzips zusätzlich unterstützt.

Es liegt somit sowohl für die Wirkstoffexposition als auch für den pharmakodynamischen Effekt eine konsistente Evidenzbasis vor, die die Übertragbarkeit des Wirkprinzips sowie der zugrunde liegende Zielinteraktion auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) rechtfertigt (36).

4.4.2.3.1.3 Plausibilität eines vergleichbaren Therapieansprechens

Gemäß ICH-Leitlinie E11A erfolgte die Beurteilung eines vergleichbaren Therapieansprechens im Rahmen der Extrapolation durch eine integrierte Betrachtung aus Expositions-Response-Beziehungen, der Relevanz des pharmakologischen Targets für die Krankheitspathophysiologie sowie der Konsistenz klinischer und biomarkerbasierter Effekte (18).

Auf Basis der in Abschnitt 4.4.2.3.1.2 dargestellten populationspharmakokinetischen und Expositions-Response-Analysen ergeben sich für Jugendliche (12–17 Jahre, TP2) vergleichbare systemische Expositionen wie für Erwachsene (≥ 18 Jahre, TP2). Bei vergleichbarer Exposition zeigen sich keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede im Behandlungseffekt, sodass kein Anhaltspunkt für eine altersabhängige Effektmodifikation vorliegt (36).

Die Plausibilität eines vergleichbaren Therapieansprechens zwischen Erwachsenen und Jugendlichen wird darüber hinaus durch den Wirkmechanismus von Benralizumab gestützt. Dieser beruht auf der Bindung an IL-5R α mit nachfolgender Eosinophilen-Depletion, welche einen direkt messbaren und krankheitsrelevanten pharmakodynamischen Effekt darstellt, der eng mit der Pathophysiologie des HES verknüpft ist (14, 42).

In der NATRON-Studie zeigte Benralizumab eine ausgeprägte, statistisch signifikante Reduktion von HES-Schüben (HR [95%-KI]: 0,35 [0,18; 0,69], $p = 0,0024$) (41). Zudem ergaben präspezifizierte Subgruppenanalysen keine Hinweise auf eine alters- oder krankheitsschwereabhängige Effektmodifikation für den primären Endpunkt (siehe Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Interaktionstests der alters- oder krankheitsschwereabhängigen Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt Zeit bis zum ersten HES-Schub der Studie NATRON

Endpunkt NATRON	Alter	HES-Subtyp	Anzahl der Eosinophilen im Blut zu Baseline	OCS-Dosis zu Baseline	HES-Flare-Status zur Randomisierung	Primäre Organbeteiligung	Zeit seit HES-Diagnose
Zeit bis zum ersten HES-Schub	0,9297	0,9400	0,5820	0,8072	0,6359	0,4667	0,8478
Die Zeit bis zum ersten HES-Schub wurde wie folgend berechnet: Startdatum des ersten HES-Schub - Datum der Randomisierung + 1. Für Patient:innen, bei denen kein HES-Schub auftrat, wurde die Zeit bis zum ersten HES-Schub rechts zensiert. Der Zensierungszeitpunkt ist das Ende der DB-Phase und richtet sich nach dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datum der ersten Gabe von Benralizumab in der OLE-Phase, Studientag 183, Datum des letzten Kontakts oder Datum des Datenschnitts. Die Analyse beruhte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppe und den Interaktionsterm Behandlungsarm und Subgruppe als Kovariaten. Die mediane Anzahl der Eosinophilen zu Baseline war 115 Zellen/μL. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (45)							

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit eine konsistente Evidenzbasis, die die Annahme eines vergleichbaren Therapieansprechens im Rahmen des Evidenztransfers unterstützt (36).

4.4.2.3.1.4 Übertragbarkeit der Sicherheit

Die Bewertung der Sicherheit von Benralizumab bei Jugendlichen basiert auf den verfügbaren Daten aus der NATRON-Studie einschließlich der OLE-Phase. Ergänzend wird die Sicherheitsbewertung durch Daten in den Indikationen schweres eosinophiles Asthma und EGPA sowie durch Real-World-Daten aus der weltweiten Anwendung von Benralizumab im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung (insbesondere Periodic Safety Update Report [PSUR]-Daten) gestützt, die eine kumulative Exposition von über 450.000 Patientenjahren seit der Markteinführung im Jahr 2017 bis zum 30.04.2025 umfassen (9, 36, 42–45).

Über diese verschiedenen Datenquellen hinweg zeigt sich ein konsistentes und gut charakterisiertes Sicherheitsprofil, ohne Hinweise auf neue oder unerwartete Nebenwirkungen. Insbesondere ergaben sich weder in der NATRON-Studie noch in gepoolten Analysen aus anderen Indikationen Hinweise auf altersabhängige neue oder abweichende Sicherheitssignale. Die verfügbaren Daten zeigen keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede in Art und Häufigkeit der UE zwischen erwachsenen und jugendlichen Patient:innen (36).

Ergänzend belegen populationspharmakokinetische Analysen vergleichbare Expositionen bei Jugendlichen (12–17 Jahre, ≥ 35 kg, TP2) und Erwachsenen (≥ 18 Jahre, TP1), sodass auch aus pharmakokinetischer Sicht keine altersbedingt unterschiedlichen Sicherheitsrisiken zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.4.2.3.1.2) (36).

Diese Bewertung erfolgt vor dem Hintergrund eines hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs bei pädiatrischen HES-Patient:innen, für die bislang keine spezifisch für adoleszentes HES zugelassenen Optionen in der EU verfügbar sind und bei denen eine langfristige Kortikosteroidtherapie als derzeitige Standardtherapie mit erheblichen Risiken verbunden ist (36).

Vor diesem Hintergrund kann ein wesentlicher Teil der Sicherheitsdaten aus der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1) auf Jugendliche (12–17 Jahre, TP2) übertragen werden. Verbleibende Unsicherheiten werden im Rahmen der routinemäßigen und zusätzlichen Pharmakovigilanz adressiert. Dieses Vorgehen entspricht der in der ICH-Leitlinie E11A vorgesehenen Möglichkeit einer partiellen Sicherheitsextrapolation bei Vorliegen einer ausreichend konsistenten Evidenzbasis und wurde im Rahmen der regulatorischen Bewertung durch die EMA als gerechtfertigt angesehen (18, 36).

4.4.2.3.2 Eignung des Evidenztransfers für die Nutzenbewertung

Die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche für Benralizumab im AWG der HES sind damit grundsätzlich erfüllt, sodass die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) als wissenschaftlich begründet anzusehen ist.

Die EMA hat auf dieser Grundlage den dargestellten Evidenztransfer im Rahmen des Zulassungsverfahrens im AWG ausdrücklich akzeptiert und die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (TP2) auf Basis der vorliegenden Evidenz als hinreichend belegt angesehen (36).

Vor diesem Hintergrund ist die Übertragung der im Folgenden dargestellten, gegenüber der vom G-BA für 12–17-Jährige (TP2) festgelegten zVT, direkt vergleichenden Evidenz aus der Gesamtpopulation der NATRON-Studie auf Jugendliche für die Nutzenbewertung als geeignet zu bewerten.

4.4.2.4 Darstellung der NATRON-Studie

4.4.2.4.1 Studiendesign

Die NATRON-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, DB, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit anschließender OLE-Phase, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab als *Add-on*-Therapie bei Patient:innen mit HES untersucht wurde.

Die DB-Behandlungsphase erstreckte sich über 24 Wochen. Nach Abschluss der DB-Phase konnten alle Studienteilnehmer:innen in eine OLE-Phase übergehen, in der sie Benralizumab weiterhin erhielten. Die Studie wurde an 40 Zentren in 15 Ländern durchgeführt.

Die Patient:innen wurden mittels Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. einem Interactive Web Response System (IWRS) im Verhältnis 1:1 zu beiden Behandlungsarmen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region und HES-Flare-Status zum Screening.

4.4.2.4.2 Intervention und Kontrolle

Patient:innen im Interventionsarm der NATRON-Studie erhielten während der DB-Phase (bis Woche 24) Benralizumab in einer Dosierung von 30 mg (1 Injektion à 1 mL) subkutan (subcutaneously, s.c.) alle vier Wochen. Im Placebo-Arm erhielten die Patient:innen im gleichen Zeitraum ein passendes Placebo als 1 mL s.c. Injektion alle vier Wochen. Eine Anpassung der Dosierung oder des Applikationsintervalls war in beiden Behandlungsarmen während der DB-Phase nicht erlaubt.

In beiden Behandlungsarmen wurde zusätzlich eine stabile HES-Hintergrundtherapie verabreicht, die aus oralen Kortikosteroiden, immunsuppressiven/zytotoxischen Wirkstoffen, Interferon α (IFN α) oder weiteren zur Kontrolle von HES und dessen Symptomen eingesetzten Medikamenten (z. B. topische/nasale Steroide, inhalative Medikamente) bestehen konnte. Die Hintergrundtherapie musste während der gesamten DB-Phase und in den ersten zwölf Wochen der OLE-Phase stabil bleiben. Anpassungen waren jedoch möglich, wenn ein HES-Schub oder ein UE durch die Hintergrundtherapie auftrat.

4.4.2.4.3 Studienpopulation

In die NATRON-Studie wurden erwachsene und jugendliche Patient:innen (≥ 12 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose eines HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache und negativem FIP1L1::PDGFRA-Fusionsstatus eingeschlossen. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine aktive Erkrankung, definiert durch das Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen eines HES-Schubs zum Zeitpunkt des Screenings oder mindestens zwei dokumentierte HES-Schübe innerhalb der letzten 12 Monate, die eine Therapieeskalation erforderlich machten. Darüber hinaus mussten die Patient:innen einen AEC von ≥ 1.000 Zellen/ μ L beim Screening aufweisen und eine stabile HES-Hintergrundtherapie (z. B. orale Kortikosteroide, Immunsuppressiva, IFN α) seit mindestens vier Wochen vor Randomisierung erhalten.

Insgesamt wurden 134 Patient:innen randomisiert (67 Benralizumab, 67 Placebo), davon erhielten 133 mindestens eine Dosis Studienmedikation und wurden in das Full Analysis Set (FAS) eingeschlossen. Die Verteilung innerhalb der Studienpopulation war sowohl hinsichtlich der demografischen Merkmale als auch bezüglich der HES-Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. Dies zeigt sich in vergleichbaren Mittel- und Medianwerten sowie den Verteilungen für Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Organbeteiligung und Hintergrundtherapie in beiden Behandlungsarmen.

Das Durchschnittsalter betrug 48,4 Jahre (Median: 51 Jahre, Spanne: 14–87 Jahre), wobei 4 Patient:innen (3 %) Jugendliche (12–17 Jahre) und 12 Patient:innen (9 %) junge Erwachsene (18–21 Jahre) waren. Der Anteil weiblicher Patient:innen lag bei 61,7 %. Die Mehrheit der Patient:innen wurde in Europa rekrutiert (67,7 %), gefolgt von Nordamerika (15,8 %) und Asien (15,8 %).

Die mediane Krankheitsdauer betrug 4,9 Jahre seit Symptombeginn und 1,9 Jahre seit Diagnosestellung. Die häufigsten HES-Subtypen waren idiopathisch (ca. 75 %), daneben lymphozytisches (12,0 %), single-organ (9,8 %) und selten EGPA-Overlap²⁰ (2,3 %). Klinisch waren am häufigsten Lunge (40,6 %), Haut (ca. 24,8 %) und Gastrointestinaltrakt (ca. 21,1 %) betroffen. Die Patient:innen wiesen eine hohe Krankheitslast auf, mit einem Median von zwei HES-Schüben im Jahr vor Studieneinschluss und häufig multipler Organbeteiligung. Die Mehrheit der Patient:innen (94,7 %) erhielt eine stabile HES-Hintergrundtherapie, meist bestehend aus oralen Kortikosteroiden (76,7 %), seltener aus zytotoxischen oder immunsuppressiven Substanzen (8,3 %). Die detaillierten Baseline-Charakteristika sowie die eingesetzte Hintergrundtherapie sind in der Originalpublikation der NATRON-Studie beschrieben (41).

4.4.2.4.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der NATRON-Studie ist hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitslast, HES-Subtypen und Hintergrundtherapie repräsentativ für die in Deutschland behandelten Patient:innen mit HES (siehe Modul 3). Da die Mehrheit der Patient:innen an europäischen Zentren rekrutiert wurde, entspricht die Versorgungssituation dem deutschen Versorgungskontext, sodass die Ergebnisse der Studie gut auf die Versorgung in Deutschland übertragbar sind.

4.4.2.4.5 Endpunkte

4.4.2.4.5.1 HES-Schübe

In der NATRON-Studie wurde ein HES-Schub als klinische Manifestation oder Laborabnormalität nach Randomisierung definiert, die zu einer Erhöhung/Burst der oralen Kortikosteroiddosis (≥ 10 mg/Tag für mindestens zwei Tage), einer Erhöhung oder Hinzunahme einer zytotoxischen/immunsuppressiven Therapie oder einer Krankenhausaufnahme führte. Die Erfassung erfolgte durch den Prüfarzt/die Prüfarztin anhand von körperlicher Untersuchung, standardisiertem Symptominterview und Laborwerten. Das Start- und Enddatum eines Schubs wurde anhand der Therapieanpassung oder Hospitalisierung bestimmt. Um als separater Schub zu gelten, musste zwischen zwei Ereignissen ein Intervall von mindestens 14 Tagen liegen.

Die HES-Schübe wurden in der NATRON-Studie als Endpunkte wie folgt operationalisiert:

- Zeit bis zum ersten HES-Schub (primärer Endpunkt)
- Anteil der Patient:innen mit mindestens einem HES-Schub
- Annualisierte Rate der HES-Schübe pro Patientenjahr

²⁰ Bei diesem Subtyp handelt es sich um HES mit klinischen Merkmalen, die auf einen EGPA-Overlap hinweisen (einschließlich Asthma und chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen), jedoch ANCA-negativ sind und keine anamnestischen oder dokumentierten Hinweise auf eine Vaskulitis haben.

4.4.2.4.5.2 Hämatologisches Rezidiv

Ein hämatologisches Rezidiv wurde in der NATRON-Studie als erstmaliges Auftreten eines $\text{AEC} \geq 1.000 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$ nach Randomisierung definiert. Die Erhebung erfolgte bei jeder geplanten Studienvisite im zentralen Labor.

Die hämatologischen Rezidive wurden in der NATRON-Studie als Endpunkte wie folgt operationalisiert:

- Zeit bis zum ersten hämatologischen Rezidiv
- Anteil der Patient:innen mit hämatologischem Rezidiv

4.4.2.4.5.3 Anhaltender $\text{AEC} < 500 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$

Der anhaltende $\text{AEC} < 500 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$ wurde in der NATRON-Studie als das Erreichen und die durchgehende Erhaltung des $\text{AEC} < 500 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$ über 24 Wochen definiert. Die Erhebung erfolgte bei jeder geplanten Studienvisite im zentralen Labor.

Der anhaltende $\text{AEC} < 500 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$ wurde in der NATRON-Studie als Endpunkt wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Patient:innen, die einen $\text{AEC} < 500 \text{ Zellen}/\mu\text{L}$ halten

4.4.2.4.5.4 Kortikosteroidbedarf

Ein systemischer Kortikosteroidbedarf wurde in der NATRON-Studie als jegliche Erhöhung der Kortikosteroiddosis nach Randomisierung definiert. Dies umfasst sowohl eine Erhöhung der oralen Kortikosteroiddosis bei Patient:innen, die zu Baseline orale Kortikosteroide erhielten, als auch Patient:innen, die eine neue oder zusätzliche systemische Kortikosteroidtherapie aufgrund von HES initiieren. Die Erfassung erfolgte durch den Prüfarzt/die Prüffärztin.

Der Kortikosteroidbedarf wurden in der NATRON-Studie als Endpunkte wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Patient:innen, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der DB-Phase eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis gegenüber dem Baseline-Wert benötigen
- Kumulativer Kortikosteroidbedarf zu Woche 24 in mg

4.4.2.4.5.5 Patientenberichtete Endpunkte

Die patientenberichteten Endpunkte (Patient Reported Outcome, PRO) wurden in der NATRON-Studie standardisiert mittels elektronischer Fragebögen (electronic Clinical Outcomes Assessment, eCOA) bei jeder Studienvisite erhoben. Die Erhebung erfolgte zeitlich vor anderen Untersuchungen im Studienzentrum, um Beeinflussungen zu vermeiden.

4.4.2.4.5.5.1 PROMIS Fatigue Short Form-7a

Der PROMIS Fatigue Short Form (SF)-7a umfasst sieben Fragen mit einem Rückblickzeitraum von sieben Tagen. Die Antworten erfolgen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (1 = nie, 5 = immer). Aus den Rohwerten wird mithilfe einer Konversionstabelle ein standardisierter T-Score (Mittelwert 50, Standardabweichung 10) berechnet, wobei höhere Werte eine stärkere Fatigue anzeigen. Die Referenzpopulation sind Erwachsene aus den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA).

Der PROMIS Fatigue SF-7a wurde in der NATRON-Studie als Endpunkt wie folgt operationalisiert:

- Veränderung des standardisierten T-Scores des PROMIS Fatigue SF-7a von Baseline bis Woche 24
- Anteil der Responder zu Woche 24

Ein/eine Patient:in galt als PROMIS Fatigue SF-7a-Responder wenn bis Woche 24 eine Verbesserung im jeweiligen Summenscore erreicht wurde, die einen vordefinierten Schwellenwert überschreitet. Die Schwellenwerte von 6, 10 und 13 Punkten für die Responder-Analyse wurden durch eine ankerbasierte Analyse vor Entblindung festgelegt, bei der die Veränderung im PROMIS Fatigue-Score mit der Veränderung im Patient Global Impression of Severity (PGI-S) verankert wurde. Sie dienen dazu, die Bandbreite klinisch relevanter Veränderungen abzubilden:

- Die 6-Punkte-Schwelle wurde als minimal klinisch relevante Verbesserung definiert und entspricht dem Mittelwert der Veränderung im PROMIS Fatigue-Score bei Patient:innen mit einer Verbesserung um eine Kategorie im PGI-S.
- Die 13-Punkte-Schwelle wurde als relevante Verbesserung definiert und entspricht dem Median der Veränderung bei Patient:innen mit einer Verbesserung um zwei Kategorien im PGI-S.
- Die 10-Punkte-Schwelle wurde ursprünglich aus der Literatur und früheren Studien übernommen und dient als konservativer Wert für eine substanzielle Verbesserung.

4.4.2.4.5.5.2 SF-36v2 (Acute Recall)

Der SF-36v2 (Acute Recall) umfasst 36 Items mit einem Rückblickzeitraum von sieben Tagen. Der Fragebogen beinhaltet acht Subskalen (körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion körperlich, Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion emotional, psychisches Wohlbefinden) sowie zwei Summenscores: die PCS und die psychische Komponente (Mental Component Summary, MCS).

Der SF-36v2 wurde in der NATRON-Studie als Endpunkte wie folgt operationalisiert:

- Veränderung der Subskalen- und Summenscores des SF-36v2 von Baseline bis Woche 24
- Anteil der Responder zu Woche 24

Ein/eine Patient:in galt als SF-36v2-Responder wenn bis zu Woche 24 eine Verbesserung im jeweiligen Summenscore oder Subskalenscore erreicht wurde, die einen vordefinierten Schwellenwert überschritt. Die Schwellenwerte für die Responder-Analyse wurden gemäß den Empfehlungen des SF-36v2 User's Manual festgelegt und gelten als internationaler Standard für die Interpretation klinisch relevanter Veränderungen auf Patientenebene (46):

- PCS: $\geq 3,4$ Punkte Verbesserung
- MCS: $\geq 4,6$ Punkte Verbesserung
- Subskalen:
 - Körperliche Funktionsfähigkeit: $\geq 4,3$ Punkte
 - Körperliche Rollenfunktion: $\geq 3,4$ Punkte
 - Körperliche Schmerzen: $\geq 6,2$ Punkte
 - Allgemeiner Gesundheitszustand: $\geq 7,2$ Punkte
 - Vitalität: $\geq 6,2$ Punkte
 - Soziale Funktionsfähigkeit: $\geq 6,9$ Punkte
 - Emotionale Rollenfunktion: $\geq 4,5$ Punkte
 - Psychische Gesundheit: $\geq 6,2$ Punkte

4.4.2.4.5.5.3 Patient Global Impression of Severity

Es handelt sich bei dem PGI-S um eine Einzelfrage, bei der die Patient:innen die Gesamtschwere ihrer Symptome in den letzten sieben Tagen auf einer 6-Punkte-Skala von „keine Symptome“ bis „sehr schwere Symptome“ bewerten.

Der PGI-S wurde in der NATRON-Studie als Endpunkt wie folgt operationalisiert:

- Häufigkeiten der einzelnen Antwortkategorien pro Behandlungsarm und Visite

4.4.2.4.5.5.4 Patient Global Impression of Change

Es handelt sich bei dem PGI-C um eine Einzelfrage, bei der die Patient:innen die wahrgenommene Veränderung seit Studienbeginn auf einer 7-Punkte-Skala von „leicht verbessert“ bis „sehr viel verbessert“ bewerten.

Der PGI-C wurde in der NATRON-Studie als Endpunkte wie folgt operationalisiert:

- Häufigkeiten der einzelnen Antwortkategorien pro Behandlungsarm und Visite
- Anteil der Patient:innen in den einzelnen Antwortkategorien pro Visite

4.4.2.4.5.5.5 HES-Symptom-Fragebogen

Der HES-Symptom-Fragebogen ist ein 34-Item-Fragebogen, der die wichtigsten HES-assoziierten Symptome in sieben Kategorien (allgemeine Symptome, Hautsymptome, gastrointestinale Symptome, Brust- und Atemwegssymptome, nasale und visuelle Symptome, Muskel- und Gelenksymptome, neurologische Symptome) abbildet. Die Patient:innen bewerteten das Vorhandensein und die Schwere der Symptome (0 = kein Symptom, 10 = schlimmstmöglich) für die jeweils letzten sieben Tage.

Der HES-Symptom-Fragebogen wurde in der NATRON-Studie als Endpunkt wie folgt operationalisiert:

- Veränderung der Symptomschwere von Baseline bis Woche 24

4.4.2.4.5.6 Sicherheit

Die UE wurden in der NATRON-Studie ab Screening bis zum letzten Kontakt systematisch erfasst. Die Erhebung erfolgte durch offene Befragungen, Spontanberichte, Beobachtungen sowie Auswertungen von Laborwerten und Vitalparametern. Alle UE wurden im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF) erfasst und anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 28.0 dokumentiert. Für jedes UE wurden Start- und Enddatum, Intensität, Ernsthaftigkeit, Kausalität, Maßnahmen und Ausgang erfasst. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden innerhalb von 24 Stunden gemeldet. Als schwerwiegend galten gemäß ICH-Good Clinical Practice (GCP)-Definition Ereignisse, die zu Tod, Lebensgefahr, stationärer Behandlung/Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts, bleibender Behinderung, angeborener Fehlbildung oder einem medizinisch bedeutsamen Ereignis führten.

4.4.2.4.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte für die Wirksamkeitsendpunkte anhand des FAS – alle randomisierten und mindestens einmal behandelten Patient:innen, analysiert nach dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip. Für die Sicherheitsendpunkte erfolgte die Auswertung anhand des Safety Analysis Set (SAS) – alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben, analysiert nach tatsächlich erhaltener Behandlung.

Ereigniszeitanalysen wurden für die Endpunkte HES-Schübe und hämatologisches Rezidiv durchgeführt. Sie erfolgten mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells, adjustiert nach Behandlungsarm und Region, zur Schätzung des HR und 95 %-KI. Ein stratifizierter Log-Rank-Test, adjustiert nach Region, wurde zum Vergleich der beiden Behandlungsarme eingesetzt.

Präspezifizierte NATRON-Analysen umfassten Responder-Analysen für die Endpunkte HES-Schübe, hämatologisches Rezidiv, anhaltender AEC < 500 Zellen/ μ L, Kortikosteroidbedarf und SF-36v2. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, adjustiert nach Region. Zusätzlich wurde eine logistische Regression (LR) mit den Kovariaten Behandlungsarm und Region durchgeführt, um das OR und 95 %-KI zu schätzen.

Die annualisierte Rate der HES-Schübe pro Patientenjahr wurde mittels eines negativen Binomialmodells zur Schätzung des Rate Ratios, des 95 %-KI und des zugehörigen p-Werts analysiert. Das Modell wurde adjustiert nach Region. Die logarithmierte, individuelle Beobachtungszeit wurde als Offset-Variable berücksichtigt.

Stetige Analysen wurden für die Endpunkte PROMIS Fatigue SF-7a und SF-36v2 durchgeführt. Die Veränderung der Scores von Baseline bis Woche 24 wurde mittels einer Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) mit Messwiederholung berechnet. Das Modell enthielt Behandlungsarm, Region, Visite, Baseline-Wert des jeweiligen Scores und den Interaktionsterm Behandlungsarm und Visite als Kovariaten. Das Modell wurde genutzt, um die LS-MWD, das 95 %-KI und den zugehörigen p-Wert zwischen den Behandlungsarmen zu schätzen.

Die Endpunkte PROMIS Fatigue SF-7a, PGI-S, PGI-C, HES-Symptom-Fragebogens und die UE wurden deskriptiv ausgewertet. Die Auswertung der Responder-Analyse des PROMIS Fatigue SF-7a erfolgte als Anteil der Patient:innen, die eine klinisch relevante Verbesserung im PROMIS Fatigue-Score erreichten, getrennt nach Behandlungsarmen. Für PGI-S und PGI-C wurden die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der Antwortkategorien pro Behandlungsarm und Visite dokumentiert. Beim HES-Symptom-Fragebogen wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und Verteilungen der Scores für jede Symptomkategorie und jeder Visite ausgewiesen. Für UE und SUE wurde die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit mindestens einem Ereignis nach Systemorganklasse, bevorzugtem Begriff, Intensität (mild, moderat, schwer) und Kausalität (Zusammenhang mit der Prüfmedikation) dargestellt.

Zur Prüfung der Robustheit der primären Analysen wurden für PRO sowie für Sicherheitsendpunkte ergänzend zu den präspezifizierten Analysen im CSR Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese beruhen auf unadjustierten Auswertungsansätzen unter Verwendung aggregierter Daten und ergänzen die primären modellbasierten Analysen.

Für kontinuierliche Endpunkte wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) mit entsprechender Korrektur für kleine Stichproben berechnet. Die Schätzung der Konfidenzintervalle erfolgte unter Verwendung der Normalapproximation.

Für Responder-Analysen sowie binäre Ereignisanalysen bei Sicherheitsendpunkten wurden im Einklang mit der Bewertungsmethodik des G-BA (im Rahmen der frühen Nutzenbewertung) RR, OR und RD zwischen den Behandlungsarmen berechnet. Die Schätzung der Effektmaße erfolgte auf Basis von aggregierten Daten, wobei Konfidenzintervalle mittels Wald-Methode bestimmt wurden. Zur Bewertung der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden entsprechende Hypothesentests (z. B. Chi-Quadrat-Test für RR und OR sowie z-Test für RD, unbedingter exakter Test bei Sicherheitsendpunkten) eingesetzt. Die Analysen erfolgten ohne Adjustierung für Kovariaten.

Die detaillierten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.4.2.5 Studienergebnisse der NATRON-Studie

Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 07.05.2025 und stellen die finalen Ergebnisse der 24-wöchigen DB-Phase dar (45). Hedges' g wurden ergänzend aus den bereits bestehenden LS-MWD berechnet und andere Effektmaße wurden aus der im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführten Sensitivitätsanalysen abgeleitet. Für Endpunkte, die im CSR ausschließlich deskriptiv ausgewertet wurden (PROMIS Fatigue SF-7a, PGI-S, PGI-C, HES-Symptom-Fragebogen, UE), wurden die Effektschätzer aus den Sensitivitätsanalysen herangezogen.

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte bis zum Ende der DB-Phase (Woche 24) der Studie NATRON

Endpunkt	Benralizumab (N = 67)	Placebo (N = 66)	Benralizumab vs. Placebo		
	n (%)		Effekt- schätzer [95 %-KI]	p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Mortalität					
Todesfälle wurden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert.					
Morbidität					
HES-Schübe					
Zeit bis zum ersten HES-Schub	13 (19,4) Median [95%-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	28 (42,4) Median [95%-KI] n.b. [20,86; n. b.]	HR ^a : 0,35 [0,18; 0,69]	0,0024 ^b	n.b.
Anteil Patient:innen mit ≥ 1 HES-Schub	15 (22,4)	30 (45,5)	RR ^c : 0,48 [0,29; 0,80]	0,003 ^c	n.b.

Endpunkt	Benralizumab (N = 67)	Placebo (N = 66)	Benralizumab vs. Placebo		
	n (%)		Effekt- schätzer [95 %-KI]	p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Annualisierte Rate der HES-Schübe pro Patientenjahr	13 ^d AR [95 %-KI] 0,41 [0,24; 0,71]	36 ^d AR [95 %-KI] 1,23 [0,88; 1,72]	Rate Ratio ^e : 0,34 [0,18; 0,63]	< 0,001 ^e	n.b.
Hämatologisches Rezidiv (AEC ≥ 1.000 Zellen/μL)					
Zeit bis zum ersten Rezidiv	5 (7,5) Median [95 %-KI] n.b. [n.b.; n.b.]	39 (59,1) Median [95 %-KI] 9,6 [4,86; n.b.]	HR ^a : 0,08 [0,03; 0,20]	< 0,0001 ^b	n.b.
Anteil der Patient:innen mit Rezidiv	6 (9,0)	42 (63,6)	RR ^c : 0,14 [0,07; 0,31]	< 0,0001 ^c	n.b.
Anhaltender AEC < 500 Zellen/μL					
Anteil der Patient:innen, die einen AEC < 500 Zellen/μL halten	61 (91,0)	8 (12,1)	RR ^c : 7,61 [3,93; 14,74]	< 0,0001 ^c	n.b.
Kortikosteroidbedarf					
Anteil der Patient:innen, die eine Erhöhung der Kortikosteroid-dosis benötigen	17 (25,4)	32 (48,5)	RR ^c : 0,51 [0,32; 0,83]	0,005 ^c	n.b.
<i>Veränderung des kumulativen Kortikosteroidbedarf zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline</i>					
Kumulativer Kortikosteroidbedarf in mg	67 (100) LS-MW [95 %-KI] 876,3 [645,0; 1.107,5]	66 (100) LS-MW [95 %-KI] 1.221,2 [986,7; 1.455,7]	LS-MWD ^f : -344,93 [-637,6; -52,3]	0,0213 ^f	n.b.
PROMIS Fatigue SF-7a					
<i>Veränderung des Fatigue-Scores zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline</i>					
Veränderung des Fatigue-Scores	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] -8,6 [-10,6; -6,6]	59 (89,4) LS-MW [95 %-KI] -3,9 [-6,0; -1,8]	LS-MWD ^f : -4,72 [-7,6; -1,8]	0,0017 ^f	-0,57 [-0,93; -0,21] ^g
<i>Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des Fatigue-Scores zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline</i>					
Verbesserung um ≥ 6 Punkte	33 (49,3)	22 (33,3)	RR ^h : 1,48 [0,97; 2,25]	0,0623 ⁱ	n.b.
Verbesserung um ≥ 10 Punkte	26 (38,8)	13 (19,7)	RR ^h : 1,97 [1,11; 3,49]	0,0155 ⁱ	n.b.

Endpunkt	Benralizumab (N = 67)	Placebo (N = 66)	Benralizumab vs. Placebo		
	n (%)		Effekt- schätzer [95 %-KI]	p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Verbesserung um ≥ 13 Punkte	21 (31,3)	7 (10,6)	RR ^h : 2,96 [1,35; 6,48]	0,0034ⁱ	n.b.
PGI-S					
<i>PGI-S zu Woche 24</i>					
n	64	59	n.b.	n.b.	n.b.
Keine Symptome	17 (26,6)	11 (18,6)	RR ^h : 1,42 [0,73; 2,79]	0,2954 ⁱ	n.b.
Sehr milde Symptome	17 (26,6)	16 (27,1)	RR ^h : 0,98 [0,55; 1,76]	0,9446 ⁱ	n.b.
Milde Symptome	13 (20,3)	14 (23,7)	RR ^h : 0,86 [0,44; 1,67]	0,6474 ⁱ	n.b.
Moderate Symptome	13 (20,3)	12 (20,3)	RR ^h : 1,00 [0,50; 2,01]	0,9971 ⁱ	n.b.
Schwere Symptome	4 (6,3)	6 (10,2)	RR ^h : 0,61 [0,18; 2,07]	0,4268 ⁱ	n.b.
Sehr schwere Symptome	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
PGI-C					
<i>PGI-C zu Woche 24</i>					
n	64	58	n.b.	n.b.	n.b.
Viel besser	27 (42,2)	14 (24,1)	RR ^h : 1,75 [1,02; 3,00]	0,0351ⁱ	n.b.
Deutlich besser	12 (18,8)	6 (10,3)	RR ^h : 1,81 [0,73; 4,52]	0,1911 ⁱ	n.b.
Etwas besser	13 (20,3)	8 (13,8)	RR ^h : 1,47 [0,66; 3,30]	0,3408 ⁱ	n.b.
Keine Veränderung	9 (14,1)	22 (37,9)	RR ^h : 0,37 [0,19; 0,74]	0,0025ⁱ	n.b.
Etwas schlechter	0	6 (10,3)	RR ^h : 0,07 [0,00; 1,21]	0,0135ⁱ	n.b.
Deutlich schlechter	3 (4,7)	2 (3,4)	RR ^h : 1,36 [0,24; 7,85]	0,7303 ⁱ	n.b.
Viel schlechter	0	0	n.b.	n.b.	n.b.

Endpunkt	Benralizumab (N = 67)	Placebo (N = 66)	Benralizumab vs. Placebo		
	n (%)		Effekt- schätzer [95 %-KI]	p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Gesamt PGI-C zu Woche 24					
n	64	58	n.b.	n.b.	n.b.
Jegliche Verbesserung (etwas besser/deutlich besser/viel besser)	52 (81,2)	28 (48,3)	RR ^h : 1,68 [1,26; 2,25]	0,0001ⁱ	n.b.
Jegliche Verschlechterung (etwas schlechter/deutlich schlechter/viel schlechter)	3 (4,7)	8 (13,8)	RR ^h : 0,34 [0,09; 1,22]	0,0795 ⁱ	n.b.
HES-Symptom-Fragebogen					
Veränderung der HES-Symptome zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline	64 (95,5) MWD (SD) -29,2 (39,32)	58 (87,8) MWD (SD) -22,4 (37,34)	Differenz: -6,80 [20,35; 6,75]	0,3253	-0,18 [-0,53; 0,18] ^g
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2					
Veränderung zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline					
PCS	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 6,7 [4,9; 8,5]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 2,2 [0,3; 4,0]	LS-MWD ^f : 4,54 [1,9; 7,1]	0,0008^f	0,61 [0,25; 0,98]^g
MCS	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 5,3 [3,2; 7,3]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 2,7 [0,5; 4,8]	LS-MWD ^f : 2,60 [-0,4; 5,6]	0,0852 ^f	0,31 [-0,05; 0,67] ^g
Körperliche Funktions- fähigkeit	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 4,6 [2,9; 6,3]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 0,2 [-1,5; 1,9]	LS-MWD ^f : 4,40 [2,0; 6,8]	0,0004^f	0,65 [0,28; 1,01]^g
Körperliche Rollenfunktion	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 7,8 [5,8; 9,8]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 2,8 [0,7; 4,8]	LS-MWD ^f : 5,02 [2,1; 7,9]	0,0008^f	0,62 [0,25; 0,98]^g
Körperliche Schmerzen	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 7,0 [4,9; 9,1]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 3,5 [1,2; 5,7]	LS-MWD ^f : 3,54 [0,5; 6,6]	0,0238^f	0,40 [0,04; 0,76] ^g
Allgemeiner Gesundheits- zustand	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 6,3 [4,4; 8,2]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 2,6 [0,6; 4,6]	LS-MWD ^f : 3,71 [0,9; 6,5]	0,0093^f	0,47 [0,11; 0,83] ^g

Endpunkt	Benralizumab (N = 67)	Placebo (N = 66)	Benralizumab vs. Placebo		
	n (%)		Effekt- schätzer [95 %-KI]	p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Vitalität	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 7,9 [5,8; 10,0]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 3,4 [1,2; 5,6]	LS-MWD ^f : 4,48 [1,4; 7,5]	0,0043^f	0,52 [0,16; 0,88] ^g
Soziale Funktions- fähigkeit	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 7,3 [5,4; 9,2]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 4,5 [2,5; 6,5]	LS-MWD ^f : 2,78 [0,0; 5,5]	0,0479^f	0,36 [0,00; 0,72] ^g
Emotionale Rollenfunktion	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 4,7 [2,4; 7,0]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 1,4 [-1,0; 3,8]	LS-MWD ^f : 3,32 [-0,1; 6,7]	0,0535 ^f	0,35 [-0,01; 0,71] ^g
Psychische Gesundheit	64 (95,5) LS-MW [95 %-KI] 4,5 [2,5; 6,6]	58 (87,9) LS-MW [95 %-KI] 1,7 [-0,5; 3,9]	LS-MWD ^f : 2,83 [-0,2; 5,8]	0,0629 ^f	0,33 [-0,03; 0,69] ^g
<i>Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung zu Woche 24</i>					
PCS Verbesserung um ≥ 3,4 Punkte	37 (55,2)	25 (37,9)	OR ^j : 3,21 [1,30; 7,91]	0,0112^j	n.b.
			RR ^h : 1,46 [1,00; 2,12]	0,0450ⁱ	
MCS Verbesserung um ≥ 4,6 Punkte	30 (44,8)	20 (30,3)	OR ^j : 1,85 [0,78; 4,36]	0,1624 ^j	n.b.
			RR ^h : 1,48 [0,94; 2,32]	0,0849 ⁱ	
Körperliche Funktionsfähigkeit Verbesserung um ≥ 4,3 Punkte	19 (28,4)	15 (22,7)	OR ^j : 1,47 [0,56; 3,81]	0,4310 ^j	n.b.
			RR ^h : 1,25 [0,69; 2,24]	0,4567 ⁱ	
Körperliche Rollenfunktion Verbesserung um ≥ 3,4 Punkte	38 (56,7)	25 (36,9)	OR ^j : 3,31 [1,34; 8,13]	0,0092^j	n.b.
			RR ^h : 1,50 [1,03; 2,17]	0,0296ⁱ	
Körperliche Schmerzen Verbesserung um ≥ 6,2 Punkte	30 (44,8)	23 (34,8)	OR ^j : 1,86 [0,76; 4,56]	0,1725 ^j	n.b.
			RR ^h : 1,28 [0,84; 1,96]	0,2423 ⁱ	

Endpunkt	Benralizumab (N = 67)	Placebo (N = 66)	Benralizumab vs. Placebo		
	n (%)		Effekt- schätzer [95 %-KI]	p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Allgemeiner Gesundheits- zustand Verbesserung um ≥ 7,2 Punkte	26 (38,8)	12 (18,2)	OR ^j : 4,12 [1,55; 10,96]	0,0046^j	n.b.
			RR ^h : 2,13 [1,18; 3,86]	0,0085ⁱ	
Vitalität Verbesserung um ≥ 6,2 Punkte	29 (43,3)	18 (27,3)	OR ^j : 2,55 [1,09; 5,95]	0,0311^j	n.b.
			RR ^h : 1,59 [0,98; 2,56]	0,0534 ⁱ	
Soziale Funktionsfähigkeit Verbesserung um ≥ 6,9 Punkte	25 (37,3)	23 (34,8)	OR ^j : 1,26 [0,48; 3,29]	0,6410 ^j	n.b.
			RR ^h : 1,07 [0,68; 1,68]	0,7673 ⁱ	
Emotionale Rollenfunktion Verbesserung um ≥ 4,5 Punkte	26 (38,8)	16 (24,2)	OR ^j : 2,04 [0,83; 5,03]	0,1195 ^j	n.b.
			RR ^h : 1,60 [0,95; 2,70]	0,0708 ⁱ	
Psychische Gesundheit Verbesserung um ≥ 6,2 Punkte	23 (34,2)	20 (30,2)	OR ^j : 1,01 [0,43; 2,39]	0,9869 ^j	n.b.
			RR ^h : 1,13 [0,69; 1,86]	0,6197 ⁱ	
Sicherheit					
Jegliche UE	43 (64,2)	44 (66,7)	RR ^h : 0,96 [0,75; 1,23]	0,8289 ^k	n.b.
Schwere UE	6 (9,0)	5 (7,6)	RR ^h : 1,18 [0,38; 3,69]	0,8453 ^k	n.b.
SUE	5 (7,5)	5 (7,6)	RR ^h : 0,99 [0,30; 3,24]	1,0000 ^k	n.b.
UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (1,5)	0	RR ^h : 2,96 [0,12; 71,28]	0,5285 ^k	n.b.
UE, die zum Tod führten	1 (1,5)	0	RR ^h : 2,96 [0,12; 71,28]	0,5285 ^k	n.b.
a: Die Analyse beruhte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm und Region als Kovariaten. b: Die Analyse des zweiseitigen p-Wert beruhte auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, adjustiert nach Region. c: Die Analyse beruhte auf dem CMH-Test, adjustiert nach Region.					

Endpunkt	Benralizumab (N = 67)	Placebo (N = 66)	Benralizumab vs. Placebo		
	n (%)		Effekt- schätzer [95 %-KI]	p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
d: Die Ereigniszahlen sind Summen pro Behandlungsarm, nicht pro Patient:in.					
e: Die Analyse beruhte auf einem negativen Binomialmodells, adjustiert nach Region. Die logarithmierte individuelle Beobachtungszeit wurde als Offset-Variable berücksichtigt.					
f: Die Veränderung zu Baseline bis Woche 24 wurde mittels einer ANCOVA mit Messwiederholung berechnet. Das Model enthielt Behandlungsarm, Region, Visite, Baseline-Wert des jeweiligen Scores und den Interaktionsterm Behandlungsarm und Visite als Kovariaten.					
g: Hedges' g entsprach einer standardisierten Mittelwertdifferenz mit entsprechender Korrektur für kleine Stichproben.					
h: Die RR wurden auf Basis der Wald-Methode mit 95 %-KI geschätzt.					
i: Der p-Wert basierte auf dem RR, berechnet mittels dem Chi-Quadrat-Test.					
j: Die Analyse beruhte auf einer LR mit Behandlungsarm, Region und Baseline-Wert als Kovariaten.					
k: Die Berechnung des zweiseitigen p-Wert beruhte auf Barnards unbedingtem exaktem Test (CSM).					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quellen: (45, 47)					

4.4.2.5.1 Mortalität

Eine Dokumentation von Todesfällen für die Nutzendimension Mortalität erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

4.4.2.5.2 Morbidität

4.4.2.5.2.1 HES-Schübe

Alle drei Operationalisierungen des Endpunktes HES-Schübe zeigten konsistent, dass Benralizumab die Krankheitsaktivität gegenüber Placebo signifikant und deutlich reduziert – sowohl hinsichtlich des ersten Auftretens und der Gesamtzahl betroffener Patient:innen als auch der durchschnittlichen Schubrate pro Jahr. Unter Benralizumab wurde die Zeit bis zum ersten HES-Schub signifikant im Vergleich zu Placebo verlängert (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,18; 0,69], $p = 0,0024$) (siehe Abbildung 4-2). Das Risiko, einen ersten Schub zu erleiden, wurde zu jedem Zeitpunkt um 65 % reduziert. Die mediane Zeit bis zum ersten Schub wurde innerhalb der DB-Phase in keiner der Behandlungsarme erreicht. Im Benralizumab-Arm erlitten weniger Patient:innen mindestens einen HES-Schub (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,29; 0,80], $p = 0,003$) – das Risiko wurde folglich um mehr als die Hälfte reduziert. Die durchschnittliche Anzahl der HES-Schübe pro Jahr war unter Benralizumab signifikant niedriger als unter Placebo (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,34 [0,18; 0,63], $p < 0,001$): Unter der Behandlung von Benralizumab wurde die Anzahl um etwa zwei Drittel reduziert. Die Subgruppenanalyse zeigte bei HES-Schüben keine Effektmodifikation nach Alter oder Krankheitsschwere (letztere approximiert über die Subgruppen HES-Subtyp, Anzahl der Eosinophilen im Blut zu Baseline, OCS-Dosis zu Baseline, HES-Flare-Status zur Randomisierung, primäre Organbeteiligung sowie Zeit seit HES-Diagnose).

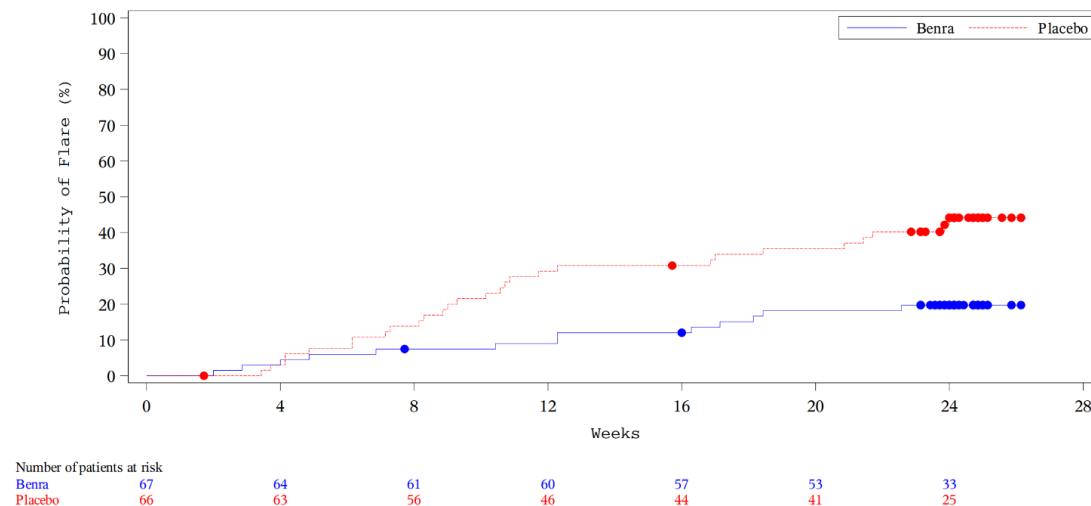


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten HES-Schub – Studie NATRON

Für Patient:innen, bei denen kein HES-Schub auftrat, wurde die Zeit bis zum ersten HES-Schub rechts zensiert. Der Zensierungszeitpunkt ist das Ende der DB-Phase und richtet sich nach dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datum der ersten Gabe von Benralizumab in der OLE-Phase, Studientag 183, Datum des letzten Kontakts oder Datum des Datenschnitts.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (45)

4.4.2.5.2.2 Hämatologisches Rezidiv ($AEC \geq 1.000$ Zellen/ μ L)

Benralizumab reduzierte das Risiko für ein hämatologisches Rezidiv gegenüber Placebo signifikant. Das Risiko war insgesamt um 92 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,03; 0,20], $p < 0,0001$). Die Zeit bis zum ersten Rezidiv wurde unter Benralizumab signifikant verlängert. Nur sehr wenige Patient:innen im Benralizumab-Arm erlitten ein Rezidiv (9 %), im Placebo-Arm hingegen war die Mehrheit betroffen (63,6 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Schub wurde innerhalb der DB-Phase nur im Placebo-Arm erreicht und betrug 9,6 Monate. Das Risiko für ein Rezidiv wurde unter Benralizumab um 86 % reduziert (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,07; 0,31], $p < 0,0001$).

Die Kaplan-Meier Kurven zur Zeit bis zum ersten hämatologischen Rezidiv zeigten dabei eine klar erkennbare Trennung bereits ab Woche 4, was den frühen Eintritt der hämatologischen Kontrolle illustriert (siehe Abbildung 4-3). Die Kurve für Benralizumab bleibt nahezu flach über die gesamten 24 Wochen, da nur sehr wenige hämatologische Rezidiv auftraten (5 Ereignisse in 24 Wochen). Dies verdeutlicht eine nachhaltige und stabile Krankheitskontrolle unter Benralizumab.

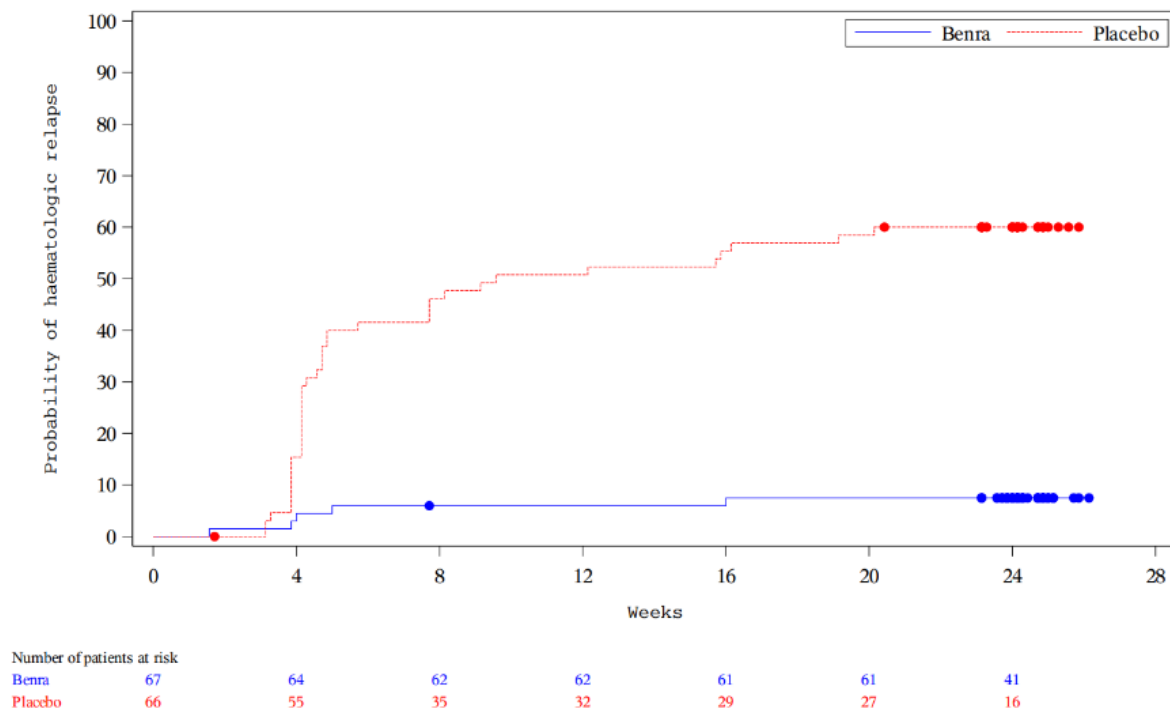


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten hämatologischen Rezidiv (AEC ≥ 1.000 Zellen/ μ L) – Studie NATRON

Für Patient:innen, bei denen kein hämatologisches Rezidiv auftrat, wurde die Zeit bis zum ersten hämatologischen Rezidiv rechts zensiert. Der Zensierungszeitpunkt ist das Ende der DB-Phase und richtet sich nach dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datum der ersten Gabe von Benralizumab in der OLE-Phase, Studientag 183, Datum des letzten Kontakts oder Datum des Datenschnitts.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (45)

4.4.2.5.2.3 Anhaltender AEC < 500 Zellen/ μ L

Die überwiegende Mehrheit der Patient:innen (91,0 %) unter Benralizumab erreichte einen anhaltenden AEC < 500 Zellen/ μ L über 24 Wochen, während dies unter Placebo nur bei wenigen Patient:innen (12,1 %) der Fall war. Die Wahrscheinlichkeit für einen anhaltenden AEC < 500 Zellen/ μ L war unter Benralizumab statistisch signifikant höher als unter Placebo (RR [95 %-KI]: 7,61 [3,93; 14,74], $p < 0,0001$).

4.4.2.5.2.4 Kortikosteroidbedarf

Im Benralizumab-Arm benötigten statistisch signifikant weniger Patient:innen eine Dosiserhöhung von Kortikosteroiden als im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 0,51 [0,32; 0,83], $p = 0,005$). Im Benralizumab-Arm war eine Erhöhung für 25,4 % der Patient:innen erforderlich im Vergleich zu 48,5 % der Patient:innen im Placebo-Arm. Darüber hinaus bestand über die 24-wöchige DB-Phase ein statistisch signifikanter Unterschied im kumulativen Kortikosteroidbedarf zugunsten von Benralizumab gegenüber Placebo (LS-MWD [95 %-KI]: -344,93 [-637,6; -52,3], $p = 0,0213$). Im Rahmen einer medizinischen Prüfung wurde bestätigt, dass in dieser Analyse ausschließlich Änderungen der Medikation einbezogen wurden, die im Zusammenhang mit HES standen.

4.4.2.5.2.5 PROMIS Fatigue SF-7a

Benralizumab führte zu einer statistisch signifikant stärkeren Verbesserung des Fatigue-Scores im Vergleich zu Placebo. Der mittlere Unterschied betrug -4,72 Punkte (95 %-KI [-7,6; -1,8], $p = 0,0017$) zugunsten von Benralizumab zu Woche 24 und war zudem klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]: -0,57 [-0,93; -0,21]). Dies spricht für eine relevante Reduktion der Fatiguesymptomatik, wobei ein deutlich höherer Anteil der Patient:innen im Benralizumab-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des Fatigue-Scores erreichte. Besonders bei höheren Schwellenwerten (≥ 10 Punkte [Benralizumab: 38,8 % vs. Placebo 19,7 %, RR [95%-KI]: 1,97 [1,11; 3,49], $p = 0,0155$] und ≥ 13 Punkte [Benralizumab: 31,3 % vs. Placebo 10,6 %, RR [95%-KI]: 2,96 [1,35; 6,48], $p = 0,0034$]) war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant ausgeprägt. Diese Ergebnisse unterstreichen die klinische Relevanz der Behandlung. Der Behandlungseffekt trat dabei früh ein: Die Verlaufskurve zeigt bereits ab Woche 4 eine deutliche Trennung zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abbildung 4-4). Diese frühe Verbesserung blieb über die gesamte 24-wöchige DB-Phase stabil bestehen, was für eine anhaltende und kontinuierliche Reduktion der Fatiguebelastung unter Benralizumab spricht.

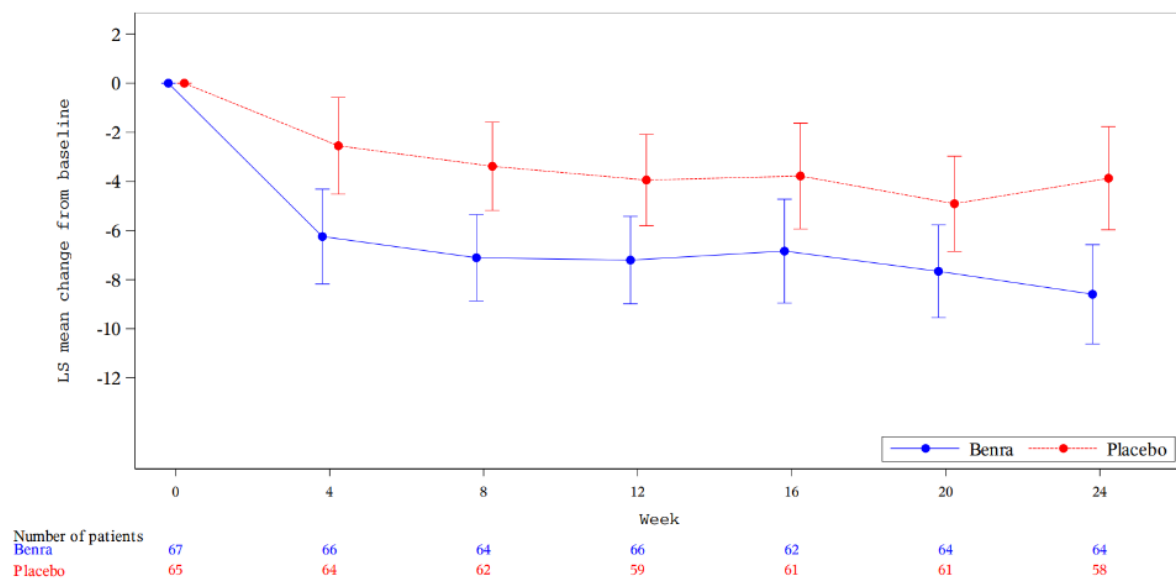


Abbildung 4-4: Verlaufskurven zur Veränderung der Fatiguesymptomatik anhand des PROMIS Fatigue SF-7a im Vergleich zur Baseline – Studie NATRON

Die Fehlerbalken stellen das 95 %-KI dar.

Die DB-Phase beginnt mit dem Datum der Randomisierung und endet zum frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datum der ersten Gabe von Benralizumab in der OLE-Phase, Studientag 183, Datum des letzten Kontakts oder Datum des Datenschnitts.

Der standardisierte T-Score liegt zwischen 29,4 bis 83,2. Eine Verringerung des Scores entspricht einer Verbesserung.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (45)

4.4.2.5.2.6 PGI-S

Nach 24 Wochen Behandlung zeigte sich ein numerischer Vorteil beim Erreichen keiner Symptome für Benralizumab (26,6 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (18,6 %). Der Anteil mit schweren Symptomen war unter Benralizumab (6,3 %) niedriger als unter Placebo (10,2 %). Sehr schwere Symptome traten in beiden Behandlungsarmen nicht mehr auf.

4.4.2.5.2.7 PGI-C

Nach 24 Wochen Behandlung berichteten deutlich mehr Patient:innen im Benralizumab-Arm eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands („viel besser“, „deutlich besser“ oder „etwas besser“) als im Placebo-Arm. Insgesamt gaben 81,2 % der Patient:innen unter Benralizumab eine Verbesserung an, während es unter Placebo 48,3 % waren (RR [95 %-KI]: 1,68 [1,26; 2,25], $p = 0,0001$). Im Benralizumab-Arm war die Wahrscheinlichkeit „viel besser“ zu Woche 24 zu berichteten signifikant höher als im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 1,75 [1,02; 3,00], $p = 0,0351$). Der Anteil der Patient:innen, die keine Veränderung oder eine Verschlechterung erlebten, war unter Placebo deutlich höher (51,7 %) als unter Benralizumab (18,8 %).

4.4.2.5.2.8 HES-Symptom-Fragebogen

Sowohl unter Benralizumab als auch unter Placebo zeigte sich nach 24 Wochen eine deutliche Verbesserung der HES-Symptomatik im Fragebogen. Die mittlere Reduktion der Symptome war jedoch im Benralizumab-Arm stärker ausgeprägt (-29,2 Punkte) als im Placebo-Arm (-22,4 Punkte).

4.4.2.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Benralizumab führte zu einer klinisch relevanten und signifikant stärkeren Verbesserung der PCS als Placebo nach 24 Wochen (LS-MWD [95 %-KI]: 4,54 [1,9; 7,1], $p = 0,0008$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,61 [0,25; 0,98]). Für die MCS gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse der Subskalen des SF-36v2 bestätigen, dass die Behandlung mit Benralizumab die Lebensqualität der Patient:innen im körperlichen Bereich (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit) signifikant und klinisch relevant verbesserte. Die Ergebnisse der Responder-Analyse stützen die vorherigen Ergebnisse: Ein deutlich höherer Anteil der Patient:innen unter Benralizumab erreichte eine statistisch signifikante, klinisch relevante Verbesserung der PCS (OR [95 %-KI]: 3,21 [1,30; 7,91], $p = 0,0112$; RR [95 %-KI]: 1,46 [1,00; 2,12], $p = 0,0450$) sowie in mehreren SF-36-Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität) (siehe Tabelle 4-29). Die Verlaufskurve zeigte eine deutliche Verbesserung der SF-36v2-PCS bereits zum ersten Erhebungszeitpunkt in Woche 12 unter der Behandlung von Benralizumab (Least Square-Mittelwert [LS-MW] [95 %-KI]: 5,2 [3,6; 6,9]) im Vergleich zu Placebo (LS-MW [95 %-KI]: 2,2 [0,5; 3,8]) (siehe Abbildung 4-5). Der mittlere Unterschied betrug 3,09 (95 %-KI: 0,7; 5,4, $p = 0,0104$) zugunsten von Benralizumab zu Woche 12. Dieser Effekt blieb bis zum Ende der DB-Phase konsistent bestehen. Da zwischen Baseline und Woche 12 keine weiteren Messungen vorgenommen wurden, kann ein früherer Wirkungseintritt nicht ausgeschlossen werden.

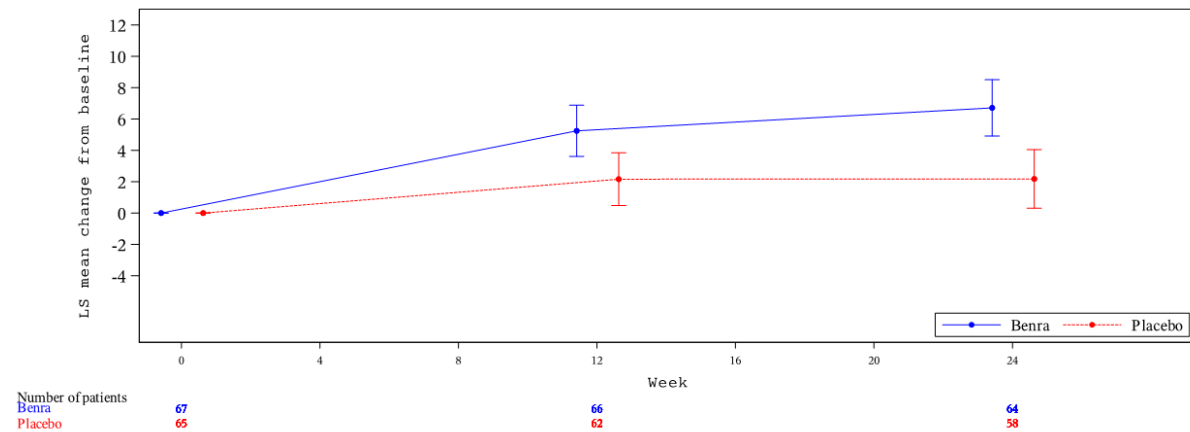


Abbildung 4-5: Verlaufskurven zur Veränderung der PCS anhand des SF-36v2 im Vergleich zur Baseline – Studie NATRON

Die Fehlerbalken stellen das 95 %-KI dar.

Die DB-Phase beginnt mit dem Datum der Randomisierung und endet zum frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datum der ersten Gabe von Benralizumab in der OLE-Phase, Studientag 183, Datum des letzten Kontakts oder Datum des Datenschnitts.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (45)

4.4.2.5.4 Sicherheit

Das Auftreten von UE, schweren UE und SUE war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und zeigte kein erhöhtes Risiko unter Benralizumab. Therapieabbrüche und Todesfälle aufgrund von UE waren sehr selten und traten nur vereinzelt auf: Über die gesamte DB-Phase wurde ein Sepsisfall bei einem/einer älteren Patient:in im Benralizumab-Arm beobachtet, der zum Therapieabbruch und Tod führte. Der Prüfarzt/die Prüferin hat einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Todesfall und der Behandlung mit Benralizumab ausgeschlossen.

Tabelle 4-30: Ergebnisse der häufigsten UE (jegliche UE ≥ 3 % in mindestens einem Behandlungsarm) nach PT bis zum Ende der DB-Phase (Woche 24) der Studie NATRON

Endpunkt	Benralizumab (N = 67)	Placebo (N = 66)
	n (%)	
Anteil der Patient:innen mit mindestens einem der häufigsten UE	37 (55,2)	35 (53,0)
Jegliche UE ≥ 3 % in mindestens einem Behandlungsarm nach PT		
Kopfschmerzen	11 (16,4)	5 (7,6)
Infektion der oberen Atemwege	5 (7,5)	5 (7,6)
COVID-19	4 (6,0)	4 (6,1)
Grippeähnliche Erkrankung	4 (6,0)	0
Arthralgie	3 (4,5)	5 (7,6)
Rückenschmerzen	3 (4,5)	0
Husten	3 (4,5)	3 (4,5)
Nasopharyngitis	3 (4,5)	4 (6,1)
Übelkeit	3 (4,5)	0
Ausschlag	3 (4,5)	0
Allergische Rhinitis	3 (4,5)	1 (1,5)
Abdominalschmerz	2 (3,0)	1 (1,5)
Schmerzen Oberbauch	2 (3,0)	0
Alopezie	2 (3,0)	2 (3,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	2 (3,0)	0
Divertikulitis	2 (3,0)	0
Dysphagie	2 (3,0)	0
Influenza	2 (3,0)	2 (3,0)
Schlaflosigkeit	2 (3,0)	0
Unwohlsein	2 (3,0)	0
Myalgie	2 (3,0)	2 (3,0)
Fieber	2 (3,0)	2 (3,0)
Rhinitis	2 (3,0)	0
Sinusitis	2 (3,0)	1 (1,5)
Urtikaria	2 (3,0)	0
Gastroenteritis	1 (1,5)	2 (3,0)
Ödem peripher	1 (1,5)	2 (3,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (1,5)	2 (3,0)
Anämie	0	3 (4,5)

Endpunkt	Benralizumab (N = 67)	Placebo (N = 66)
	n (%)	
Zystitis	0	3 (4,5)
Ermüdung	0	3 (4,5)
Hypertonie	0	2 (3,0)
Nächtliche Schweißausbrüche	0	2 (3,0)
Periphere Schwellung	0	2 (3,0)
Rhinorrhö	0	3 (4,5)
Spinalstenose	0	2 (3,0)
Patient:innen mit mehreren Ereignissen innerhalb derselben Kategorie wurden nur einmal gezählt. Patient:innen mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie wurden für jede betroffene Kategorie jeweils einmal gezählt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (45)		

Die häufigsten UE unter Benralizumab in der NATRON-Studie waren Kopfschmerzen (Benralizumab: 16,4 % vs. Placebo: 7,6 %), Infektionen der oberen Atemwege (Benralizumab: 7,5 % vs. Placebo: 7,6 %) und Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (Benralizumab: 6,0 % vs. Placebo: 6,1 %) (siehe Tabelle 4-30) (45). Die Infektionen der oberen Atemwege und COVID-19 traten in beiden Behandlungsarmen mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Kopfschmerzen traten, wie bereits aus anderen Indikationen (Asthma und EGPA) bekannt, häufiger unter Benralizumab auf, waren jedoch überwiegend mild und traten weder als schwerwiegend noch als behandlungsbedingt auf (14).

4.4.2.6 Schlussfolgerung zur Ableitung des Zusatznutzens für Benralizumab

Das HES ist eine seltene, heterogene Erkrankung mit vielfältigen, oft schwer belastenden Symptomen und einer hohen Krankheitslast. Patient:innen leiden unter chronischen Beschwerden, häufigen Schüben, Organschäden sowie einer deutlich reduzierten Lebensqualität (3–5). Zentrale Therapieziele sind die Verhinderung von HES-Schüben, die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität sowie die Verhinderung einer weiteren Krankheitsprogression (6).

Die Ergebnisse der NATRON-Studie zeigen, dass Benralizumab diese Therapieziele in besonderem Maße adressiert und damit einen relevanten Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation für Patient:innen mit HES leisten kann.

Die signifikante Reduktion der Häufigkeit und des Risikos von HES-Schüben durch die Behandlung mit Benralizumab belegt, dass die Eosinophilen-vermittelte Entzündung effektiv kontrolliert wird. Unter Benralizumab erlitten signifikant weniger Patient:innen mindestens einen HES-Schub: Die durchschnittliche Schubrate pro Jahr wurde um etwa zwei Drittel reduziert und das Risiko, einen ersten HES-Schub zu erleiden, war um 65 % reduziert (siehe

Tabelle 4-29). Diese Kontrolle der Krankheitsaktivität wird durch die signifikante Verringerung hämatologischer Rezidive sowie durch die hohe Rate an Patient:innen mit anhaltendem AEC < 500 Zellen/ μ L zusätzlich bestätigt: Unter Benralizumab war das Risiko für ein hämatologisches Rezidiv zu jedem Zeitpunkt um 92 % reduziert (siehe Tabelle 4-29). Zudem war die Wahrscheinlichkeit, unter Benralizumab eine anhaltende AEC < 500 Zellen/ μ L zu erreichen signifikant höher als unter Placebo (siehe Tabelle 4-29). Der Wirkungseintritt erfolgte dabei früh und war über die gesamte DB-Phase stabil: Die Kaplan-Meier Kurve zum hämatologischen Rezidiv zeigte eine deutliche Trennung der Behandlungsarme bereits ab Woche 4, was auf eine rasch einsetzende Kontrolle der Erkrankungsaktivität hinweist. Dieser frühe Effekt blieb über die gesamten 24 Wochen bestehen und spiegelte sich in der dauerhaft niedrigen Rate hämatologischer Rezidive sowie in der hohen Rate an Patient:innen mit einem anhaltenden AEC < 500 Zellen/ μ L wider (siehe Abbildung 4-3). Da jeder Schub bestehende Organdysfunktionen verschlechtern oder neue Organschäden verursachen kann, trägt die Vermeidung von Schüben entscheidend dazu bei, das Fortschreiten der Erkrankung und das Risiko schwerer Komplikationen – insbesondere der kardialen Beteiligung – zu verhindern (19, 20). Dies ist für die Prognose von zentraler Bedeutung (48). Darüber hinaus benötigten unter Benralizumab signifikant weniger Patient:innen eine Dosiserhöhung von Kortikosteroiden als unter Placebo, während der kumulative Kortikosteroidbedarf ebenfalls signifikant reduziert war (siehe Tabelle 4-29). Vor diesem Hintergrund hat Benralizumab das Potenzial, die mit konventionellen Therapien assoziierte, erhebliche Krankheitslast zu verringern (22).

Die Ergebnisse der NATRON-Studie belegen, dass die überzeugende Wirksamkeit der Behandlung mit Benralizumab zu einer deutlichen, nachhaltigen und spürbaren Verbesserung der Symptomatik sowie der Lebensqualität bei Patient:innen mit HES führt.

Die Verbesserung der Symptomatik äußerte sich in einer signifikanten Reduktion der Fatiguesymptomatik (PROMIS Fatigue SF-7a). Die Verbesserung der Fatigue trat dabei früh ein: Bereits ab Woche 4 zeigte sich eine signifikante und klare Trennung der Behandlungsarme, die sich bis Woche 24 weiter verstärkte und stabil anhielt. Der mittlere Unterschied betrug -4,72 Punkte (95 %-KI: -7,6; -1,8, $p = 0,0017$) zugunsten von Benralizumab zu Woche 24 und war klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,57 [-0,93; -0,21]). Nach 24 Wochen Behandlung berichteten zudem mehr Patient:innen im Benralizumab-Arm keine oder nur sehr milde Symptome (53,2 %) im Vergleich zu Placebo (45,7 %) und der Anteil mit schweren Symptomen war unter Benralizumab (6,3 %) niedriger als unter Placebo (10,2 %). Der HES-Symptom-Fragebogen bestätigt, dass die mittlere Reduktion der HES-Symptome unter Benralizumab (-29,2 Punkte) stärker ausgeprägt war als unter Placebo (-22,4 Punkte). Auch die patientenberichtete Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands (PGI-C) war unter Benralizumab deutlich stärker (Benralizumab: 81,3 % vs. Placebo: 48,2 %).

Im SF-36v2, der die Lebensqualität aus Patientensicht erfasst, führte Benralizumab zu einer signifikant stärkeren Verbesserung der PCS im Vergleich zu Placebo (LS-MWD [95 %-KI]: 4,54 [1,9; 7,1], $p = 0,0008$), welche klinisch relevant war (Hedges' g [95%-KI]: 0,61 [0,25; 0,98]). Die Verbesserung der SF-36v2-PCS zeigte sich bereits zum ersten Erhebungszeitpunkt in Woche 12 und blieb bis zum Ende der DB-Phase in Woche 24 stabil erhalten. Auch in

mehreren körperlichen Subdimensionen wie körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand und Vitalität wurden unter Benralizumab statistisch signifikante Verbesserungen erzielt. Die Responder-Analyse bestätigen die klinische Relevanz dieser Verbesserungen.

Besonders hervorzuheben ist, dass die Wirksamkeit der Therapie ohne nachteilige Auswirkungen auf das Sicherheitsprofil erzielt wurde. Die Zugabe von Benralizumab zur Hintergrundtherapie führte zu keiner Erhöhung der UE. Die in der DB-Phase beobachteten Ergebnisse zur Sicherheit wurden durch die bislang vorliegenden Daten der OLE-Phase bestätigt, in der alle Patient:innen unabhängig von der vorherigen Behandlung Benralizumab erhielten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07.05.2025 hatten die Patient:innen in der OLE-Phase eine variable Nachbeobachtungszeit, wurden jedoch im Durchschnitt etwa 1,8 Jahre (Median ca. 1,6 Jahre) zusätzlich zur DB-Phase beobachtet (maximale Nachbeobachtungszeit von über vier Jahren bei einzelnen Patient:innen). Auch unter dieser verlängerten Exposition zeigten sich keine neuen oder unerwarteten Risiken und die Behandlung wurde insgesamt auch über längere Zeiträume gut vertragen.

Bisher war Mepolizumab für erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) im vorliegenden AWG die einzige zielgerichtete, zugelassene Therapie (15). Daten aus Asthma- und EGPA-Studien zeigen, dass bei Patient:innen, die auf Mepolizumab nicht ausreichend ansprechen, ein Wechsel zu Benralizumab häufig zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrolle, höheren Remissionsraten und einer signifikanten Reduktion des oralen Kortikosteroidbedarfs führt (7–13). Benralizumab stellt für diese Patient:innen die zielgerichtete, zugelassene, wirksame und evidenzbasierte Behandlungsoption dar. Dies unterstreicht weiterhin die therapeutische Relevanz von Benralizumab in einer bislang sehr limitierten Behandlungslandschaft.

Für jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) ist der therapeutische Bedarf weiterhin als besonders hoch einzuschätzen, da in dieser Altersgruppe vor der Zulassung von Benralizumab keine zugelassene Therapieoption verfügbar war und die Behandlung bislang überwiegend auf systemischen Kortikosteroiden und weitere Therapieoptionen wie Immunsuppressiva und zytoreduktiven Substanzen basierte. Diese Therapien sind insbesondere im Wachstums- und Entwicklungsalter mit relevanten Langzeitriskern verbunden.

Vor diesem Hintergrund bietet Benralizumab für erwachsenen und jugendlichen Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache eine neue Perspektive in einer stark eingeschränkten krankheitsmodifizierenden Therapielandschaft. Während für erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) lediglich Mepolizumab zur Verfügung stand, fehlte bislang für jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) vollständig eine zielgerichtete, zugelassene Therapieoption. Da zudem nicht alle Patient:innen gleichermaßen gut auf Mepolizumab ansprechen und eine langfristige systemische Kortikosteroidexposition insbesondere im Jugendalter mit relevanten Langzeitfolgen verbunden ist, erweitert Benralizumab das verfügbare Spektrum wirksamer und gut verträglicher Behandlungsoptionen (siehe Abschnitt 4.4.2.1 und Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Neben dem therapeutischen Potenzial zeichnet sich Benralizumab zudem durch ein patientenfreundliches Anwendungsschema im Vergleich zu Mepolizumab aus: Beide Therapien werden einmal im Monat als s.c. Injektion verabreicht, jedoch erfolgt die Gabe von Benralizumab als einzelne 30-mg-Injektion, während für Mepolizumab drei separate 100 mg Injektionen erforderlich sind (14, 15). Die einfachere und weniger aufwendige Anwendung von Benralizumab stellt im Vergleich zu Mepolizumab einen praktischen Vorteil dar: Sie kann die Akzeptanz und Adhärenz erhöhen und die Therapie im Alltag erleichtern, insbesondere für Patient:innen, die Wert auf eine unkomplizierte und eigenständige Therapie legen. Dies könnte auch Patient:innen, die bereits mit Mepolizumab behandelt werden, dazu bewegen, einen Wechsel zu Benralizumab in Erwägung zu ziehen.

Im vorliegenden AWG liegen keine direktvergleichenden Daten für Erwachsene vor, durch die ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Mepolizumab formal abgeleitet werden kann. Auf Basis der etablierten regulatorischen Prinzipien der pädiatrischen Extrapolation gemäß der ICH-Leitlinie E11A wird die verfügbare Evidenz auf die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) übertragen, um einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (individualisierte Therapie) abzuleiten. Die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche für Benralizumab im AWG des HES sind erfüllt, sodass die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit auf die jugendliche Population als wissenschaftlich begründet anzusehen ist.

Die EMA hat den dargestellten Evidenztransfer im Rahmen des Zulassungsverfahrens im AWG ausdrücklich akzeptiert und die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg auf Basis der vorliegenden Evidenz als hinreichend belegt angesehen (siehe Abschnitt 4.4.2.3.2) (36).

Vor diesem Hintergrund ist die Übertragung der dargestellten Evidenz aus der Gesamtpopulation der NATRON-Studie auf Jugendliche für die Nutzenbewertung geeignet. Entsprechend wird im vorliegenden Dossier auf Basis der vorangegangenen Evidenz ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und jugendliche Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter (KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Teilpopulation 1: Es liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. Teilpopulation 2: Es liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-174.*, Data on file. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-168. Benralizumab zur Behandlung des hypereosinophilen Syndroms*, Data on file. 2024.
3. Dolin P, Pongdee T, Jain P, et al. *2316 Disease Burden of Idiopathic and Lymphocytic Hypereosinophilic Syndrome in the United States: Evidence from a Real-World Retrospective Study of De-Identified Electronic Health Records and Insurance Claims; 66th ASH Annual Meeting & Exposition (December 7–10, 2024, San Diego). Oral and Poster Abstracts*. ASH. 2024; n.a. (n.a.): 2316.
4. Kovacs N, Benjamin K, Holland-Thomas N, et al. *Symptom assessment in hypereosinophilic syndrome: Toward development of a patient-reported outcomes tool*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 8 (9): 3209-3212.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.069>.
5. Schwaab J, Dolin P, Jain P, et al. *Health-Related Quality of Life, Work Productivity and Activity Impairment, and Fatigue in Patients with Idiopathic or Lymphocytic Hypereosinophilic Syndrome: A Real-World Survey*. Blood. 2024; 144 (Supplement 1): 5075. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-194818>.
6. Mikhail ES, Ghatol A. *StatPearls; Hypereosinophilic Syndrome*. Treasure Island (FL); 2025.
7. O'Leary R, Philipenko B, Ramsahai JM, Mitchell P. *Mepolizumab to Benralizumab: A Case Series of a Beneficial Switch in Severe Asthma; AJRCCM Conference (May 17–22, 2024, San Diego)*. Am J Respir Crit Care Med. 2024; 209 (Suppl): A5381-A5381. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A5381.
8. Elsey L, Hince K, Aspin P, et al. *P101 Outcomes with mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma*. Thorax. 2021; 76 (Suppl 1): A142.1-A142. <https://doi.org/10.1136/thorax-2020-BTSabstracts.246>.
9. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. *Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*. N Engl J Med. 2024; 390 (10): 911–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311155>.
10. Mattioli I, Urban ML, Padoan R, et al. *Mepolizumab versus benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): A European real-life retrospective comparative study*. J Autoimmun. 2025; 153 (n.a.): 103398. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2025.103398>.
11. Drick N, Milger K, Seeliger B, et al. *Switch from IL-5 to IL-5-Receptor α Antibody Treatment in Severe Eosinophilic Asthma*. J Asthma Allergy. 2020; 13 (n.a.): 605–14. <https://doi.org/10.2147/JAA.S270298>.

12. Gómez-Bastero Fernández A, Medina Gallardo JF, Delgado Romero J, et al. *Effectiveness of Switching to Benralizumab in Severe Refractory Eosinophilic Asthma*. J Asthma Allergy. 2022; 15 (n.a.): 727–35. <https://doi.org/10.2147/JAA.S358705>.
13. Numata T, Miyagawa H, Nishioka S, et al. *Efficacy of benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: a retrospective, real-life study*. BMC Pulm Med. 2020; 20 (1): 207. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01248-x>.
14. AstraZeneca GmbH. *Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Fasenra® 30 mg Injektionslösung im Fertigpen; Juli 2026 (Stand der Fachinformation)* [online]. 2026 [Zugriff: 08.07.2026]. URL: www.fachinfo.de.
15. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). *Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen / in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Februar 2026 (Stand der Fachinformation)* [online]. 2026 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: www.fachinfo.de.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. November 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.04.2026 B2 in Kraft getreten am 8. April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 05.06.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
17. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2024 [Zugriff: 05.06.2026]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>.
18. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH guideline E11A on pediatric extrapolation* [online]. 2024 [Zugriff: 03.06.2026]. URL: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
19. Podjasek JC, Butterfield JH. *Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature*. Leuk Res. 2013; 37 (4): 392–5. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.12.016>.
20. Taurisano G, Ruffi MC, Canalis S, Costanzo GAML. *Hypereosinophilia: clinical and therapeutic approach in 2025*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2025; 25 (4): 258–68. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000001078>.
21. Malglaive P de, Groh M, Lefèvre G, et al. *Efficacy and Tolerance of Interferon-α in Hypereosinophilic Syndromes. a Retrospective Multicenter Study on 29 Patients*. Blood. 2019; 134 (Supplement_1): 2322. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-131687>.

22. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Sucher B. *Health-related quality of life associated with systemic corticosteroids*. Qual Life Res. 2017; 26 (4): 1037–58. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1435-y>.
23. Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, et al. *Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. J Allergy Clin Immunol. 2023; 151 (6): 1415–28. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.011>.
24. Pallesen KAU, Herlin T, Holm M, et al. *Idiopathic hypereosinophilic syndrome: A rare diagnosis in children*. Clin Case Rep. 2020; 8 (10): 2013–6. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3165>.
25. Coleman T, Bickel R, Noel J, May KR. *Hypereosinophilia in Children*. Curr Allergy Asthma Rep. 2025; 25 (1): 26. <https://doi.org/10.1007/s11882-025-01205-w>.
26. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. *Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy*. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124 (6): 1319–25.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.022>.
27. Reiter A, Lefevre G, Cid MC, et al. *Association Between Baseline Therapy and Flare Reduction in Mepolizumab-Treated Patients With Hypereosinophilic Syndrome*. Front Immunol. 2022; 13 (n.a.): 840974. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840974>.
28. Chevalier K, Barde F, Vallée A, et al. *Long-Term Follow-up of Hypereosinophilic Syndrome Patients Treated with Mepolizumab: A Nationwide Real-Life Study of 59 Patients*. Blood. 2023; 142 (Supplement 1): 5060–1. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-182004>.
29. Roufosse F, Kahn J-E, Rothenberg ME, et al. *Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146 (6): 1397–405. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.037>.
30. Shiomi M, Watanabe R, Ishihara R, et al. *Comparative Insights on IL-5 Targeting with Mepolizumab and Benralizumab: Enhancing EGPA Treatment Strategies*. Biomolecules. 2025; 15 (4): 544. <https://doi.org/10.3390/biom15040544>.
31. Lombardi C, Comberiati P, Ridolo E, et al. *Anti-IL-5 Pathway Agents in Eosinophilic-Associated Disorders Across the Lifespan*. Drugs. 2024; 84 (6): 661–84. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02037-0>.
32. Veltman Y, Aalbers AM, Hermans MAW, Mutsaers PGJ. *Single-center off-label benralizumab use for refractory hypereosinophilic syndrome demonstrates satisfactory safety and efficacy*. EJHaem. 2025; 6 (1): e1014. <https://doi.org/10.1002/jha2.1014>.

33. Shomali W, Gotlib J. *World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management*. Am J Hematol. 2024; 99 (5): 946–68. <https://doi.org/10.1002/ajh.27287>.
34. Stella S, Massimino M, Manzella L, et al. *Molecular Pathogenesis and Treatment Perspectives for Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes*. Int J Mol Sci. 2021; 22 (2): 486. <https://doi.org/10.3390/ijms22020486>.
35. Weller PF, Bubley GJ. *The idiopathic hypereosinophilic syndrome*. Blood. 1994; 83 (10): 2759–79. <https://doi.org/10.1182/blood.V83.10.2759.2759>.
36. European Medicines Agency (EMA). *CHMP extension of indication variation assessment report: Fasenra (benralizumab) – hypereosinophilic syndrome (HES) (Procedure No. EMA/VR/0000288520), Data on file*. 2026.
37. Williams KW, Ware J, Abiodun A, et al. *Hypereosinophilia in Children and Adults: A Retrospective Comparison*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016; 4 (5): 941-947.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.020>.
38. Jin Y, Guiaastrenec B, Stuke M, et al. *Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of Benralizumab in Chinese Adults, Adolescents, and Pediatric Participants with Severe Eosinophilic Asthma*. Clin Pharmacokinet. 2025; 64 (8): 1231–43. <https://doi.org/10.1007/s40262-025-01538-9>.
39. Yan L, Wang B, Chia YL, Roskos LK. *Population Pharmacokinetic Modeling of Benralizumab in Adult and Adolescent Patients with Asthma*. Clin Pharmacokinet. 2019; 58 (7): 943–58. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00738-4>.
40. Wedner HJ, Fujisawa T, Guilbert TW, et al. *Benralizumab in children with severe eosinophilic asthma: Pharmacokinetics and long-term safety (TATE study)*. Pediatr Allergy Immunol. 2024; 35 (3): e14092. <https://doi.org/10.1111/pai.14092>.
41. Ogbogu PU, Roufosse F, Akuthota P, et al. *Benralizumab versus placebo for hypereosinophilic syndrome: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial*. Nat Med. 2026; n.a. (n.a.): online ahead of print. <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04315-8>.
42. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. *Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet. 2016; 388 (10056): 2128–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
43. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. *Benralizumab for adolescent patients with severe, eosinophilic asthma: Safety and efficacy after 3 years of treatment*. J Allergy Clin Immunol. 2021; 148 (1): 266-271.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.009>.

44. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. *Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet. 2016; 388 (10056): 2115–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
45. AstraZeneca GmbH. *Clinical Study Report - A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 24 Week Phase III Study With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Hypereosinophilic Syndrome (HES) (NATRON), Data on file*. 2025.
46. Maruish ME. *User's Manual for the SF-36v2 Health Survey*. 3rd ed. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2011.
47. AstraZeneca GmbH. *Zusatzanalysen: Statistische Nachberechnungen zu Benralizumab – NATRON, Data on file*. 2026.
48. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. *Hypereosinophilic syndromes*. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2 (n.a.): 37. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-37>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁵] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2026	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision) (17)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Benralizumab.mp.	1244
2	Fasenra.mp.	29
3	(MEDI-563 or MEDI 563 or MEDI563).mp.	10
4	(KHK-4563 or KHK 4563 or KHK4563).mp.	0
5	(BIW-8405 or BIW 8405 or BIW8405).mp.	2
6	(UNII-71492GE1FX or UNII 71492GE1FX or UNII71492GE1FX).mp.	1
7	1044511-01-4.rn.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1250
9	exp hypereosinophilic syndrome/	5505
10	(hyper?eosinoph#l*).mp.	5202
11	(hypereosinoph#l* adj3 (syndrom* or disease* or disorder*)).mp.	3660
12	HES.mp.	8552
13	9 or 10 or 11 or 12	16089
14	8 and 13	140
15	exp randomized controlled trial/	660856
16	controlled clinical trial.pt.	95741
17	(randomized or placebo or randomly).ab.	1270376
18	clinical trials as topic.sh.	207314
19	trial.ti.	364693
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	1769950
21	exp animals/ not humans.sh.	5445568
22	20 not 21	1633937
23	14 and 22	27
24	limit 23 to (english or german)	26
25	remove duplicates from 24	26

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2026	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Benralizumab.mp.	373
2	Fasenra.mp.	16
3	(MEDI-563 or MEDI 563 or MEDI563).mp.	42
4	(KHK-4563 or KHK 4563 or KHK4563).mp.	3
5	(BIW-8405 or BIW 8405 or BIW8405).mp.	0
6	(UNII-71492GE1FX or UNII 71492GE1FX or UNII71492GE1FX).mp.	0
7	1044511-01-4.rn.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	380
9	exp hypereosinophilic syndrome/	151
10	(hyper?eosinoph#l*).mp.	124
11	(hypereosinoph#l* adj3 (syndrom* or disease* or disorder*)).mp.	100
12	HES.mp.	1104
13	9 or 10 or 11 or 12	1290
14	8 and 13	35
15	limit 14 to (english or german)	34
16	remove duplicates from 15	34

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	15.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4 [Other Terms]
Treffer	124

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4 [<i>Search Terms</i>]
Treffer	46

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu
Datum der Suche	15.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	BENRALIZUMAB, FASENRA, KHK4563, MEDI-563, BIW-8405, UNII-71492GE1FX, 1044511-01 [<i>Contain any of these terms</i>]
Treffer	10

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Kuang FL, Legrand F, Makiya M, et al. <i>Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome</i> . N Engl J Med. 2019; 380 (14): 1336–46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812185 .	Teilpopulation 1: Vergleichstherapie Teilpopulation 2: Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT00512486	MedImmune LLC. 2008 Nov 27. ClinicalTrialsGOV: A Multi-Center, Open-Label, Single Administration, Sequential Dose Escalation of BIW-8405/MEDI-563 in Subjects With Mild Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT00512486 .	Population
2	NCT00659659	MedImmune LLC. 2012 Oct 10. ClinicalTrialsGOV: A Phase 1, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effects of MEDI-563, A Humanized Anti-Interleukin-5 Receptor Alpha Monoclonal Antibody, on Airway Eosinophils in Adults With Atopic Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT00659659 .	Population
3	NCT01412736	Kyowa Kirin Co., Ltd. 2014 Dec 23. ClinicalTrialsGOV: A Phase IIa , Double-blind, Placebo-controlled Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KHK4563 in Adults With Uncontrolled, Suspected Eosinophilic Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT01412736 .	Population
4	NCT01947946	AstraZeneca. 2015 Nov 24. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to Medium-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist in Patients With Uncontrolled Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT01947946 .	Population
5	NCT01227278	MedImmune LLC. 2016 Oct 5. ClinicalTrialsGOV: A Phase 2a, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of MEDI-563 in Subjects With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sputum Eosinophilia. clinicaltrials.gov/study/NCT01227278 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
6	NCT01238861	MedImmune LLC. 2016 Nov 17. ClinicalTrialsGOV: A Phase 2b, Dose-ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-563 in Adults With Uncontrolled Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT01238861 .	Population
7	NCT02322775	AstraZeneca. 2017 Aug 15. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Adult Patients With Mild to Moderate Persistent Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT02322775 .	Population
8	NCT01914757	AstraZeneca. 2017 Jan 25. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Asthmatic Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist (CALIMA). clinicaltrials.gov/study/NCT01914757 .	Population
9	NCT01928771	AstraZeneca. 2017 May 3. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist in Patients With Uncontrolled Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT01928771 .	Population
10	NCT03327701	Louis-Philippe Boulet. 2017 Oct 31. ClinicalTrialsGOV: The Effect of Benralizumab on Lung Physiology, Exercise-induced Bronchoconstriction and General Health Status: an Exploratory Mechanistic Study. clinicaltrials.gov/study/NCT03327701 .	Population
11	NCT02918071	AstraZeneca. 2018 Nov 2. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Open-Label, Functionality, Reliability and Performance Study of a Single-Use Auto-Injector With Home-administered Subcutaneous Benralizumab in Adult Patients With Severe Asthma (GRECO). clinicaltrials.gov/study/NCT02918071 .	Population
12	NCT02417961	AstraZeneca. 2018 May 23. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Open-Label, Functionality, Reliability, and Performance Study of an Accessorized Pre-filled Syringe With Home-administered Subcutaneous Benralizumab in Adult Patients With Severe Asthma (GREGALE). clinicaltrials.gov/study/NCT02417961 .	Population
13	NCT02075255	AstraZeneca. 2018 Jun 8. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) to Reduce Oral Corticosteroid Use in Patients With Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy (ZONDA). clinicaltrials.gov/study/NCT02075255 .	Population
14	NCT02814643	AstraZeneca. 2018 Oct 24. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Potential Effect of Benralizumab on the Humoral Immune Response to the Seasonal Influenza Vaccination in Adolescent and Young Adult Patients With Severe Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT02814643 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
15	NCT02772419	Kyowa Kirin Co., Ltd. 2018 Apr 23. ClinicalTrialsGOV: A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Benralizumab (KHK4563) in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. clinicaltrials.gov/study/NCT02772419 .	Population
16	NCT03652376	University of Rostock. 2018 Aug 29. ClinicalTrialsGOV: Impact of Benralizumab Treatment on Circulating Dendritic Cells in Patients With Eosinophilic Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT03652376 .	Population
17	NCT02869438	AstraZeneca. 2019 Oct 29. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function With Benralizumab in Severe, Uncontrolled Asthma Patients With Eosinophilic Inflammation. clinicaltrials.gov/study/NCT02869438 .	Population
18	NCT02968914	AstraZeneca. 2019 Jul 5. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Phase 1 Pharmacokinetic Comparability Study of Benralizumab Administered Using Accessorized Pre-Filled Syringe (APFS) or Autoinjector (AI) in Healthy Volunteers. clinicaltrials.gov/study/NCT02968914 .	Population
19	NCT02258542	AstraZeneca. 2019 Aug 21. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre, Double-blind, Randomized, Parallel Group, Phase 3 Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 Agonist (BORA). clinicaltrials.gov/study/NCT02258542 .	Population
20	NCT03928262	AstraZeneca. 2019 Aug 30. ClinicalTrialsGOV: A Phase 1, Randomized, Single-blind Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Benralizumab Administered as Single Subcutaneous Dose in Healthy Chinese Subjects. clinicaltrials.gov/study/NCT03928262 .	Population
21	NCT00783289	MedImmune LLC. 2019 Dec 27. ClinicalTrialsGOV: A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple-dose Subcutaneous Administration of MEDI-563, a Humanized Anti-interleukin-5 Receptor Alpha Monoclonal Antibody, in Adults With Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT00783289 .	Population
22	NCT02155660	AstraZeneca. 2019 Jun 26. ClinicalTrialsGOV: A Randomised, Double-blind, Double Dummy, 56 Week Placebo-controlled, Multicentre, Parallel Group, Phase 3 Study Evaluating Efficacy/Safety of 3 Benralizumab Doses in Patients With Moderate to Very Severe COPD With Previous Exacerbations. clinicaltrials.gov/study/NCT02155660 .	Population
23	NCT02138916	AstraZeneca. 2019 Jun 13. ClinicalTrialsGOV: Randomised, Double-blind, 56 Week Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2 Doses of Benralizumab in Patients With Moderate to Very Severe COPD With a History of Exacerbations. clinicaltrials.gov/study/NCT02138916 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
24	NCT03183024	Jonathan A. Bernstein, MD. 2019 Jul 10. ClinicalTrialsGOV: Treatment of Chronic Urticarial Unresponsive to H1-antihistamines With an Anti-IL5Ralpha Monoclonal Antibody. clinicaltrials.gov/study/NCT03183024 .	Population
25	NCT00768079	MedImmune LLC. 2020 Nov 18. ClinicalTrialsGOV: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenously Administered MEDI-563, A Humanized Anti-interleukin-5 Receptor Alpha Monoclonal Antibody, on Asthma Control Following Acute Exacerbations in Adults. clinicaltrials.gov/study/NCT00768079 .	Population
26	NCT04256772	University Hospital, Montpellier. 2020 Jul 29. ClinicalTrialsGOV: Anti-IL5 and Other Biotherapies in Cystic Fibrosis in French CF Centers : MAB-CF Cohort. clinicaltrials.gov/study/NCT04256772 .	Population
27	NCT04181190	Università degli Studi di Ferrara. 2020 Nov 4. ClinicalTrialsGOV: Effects of Anti-IL5 Biological Treatments of Total Blood IgE Levels in Severe Asthmatic Patients: Real-life Retrospective Multicenter Observational Study. clinicaltrials.gov/study/NCT04181190 .	Population
28	NCT02821416	AstraZeneca. 2021 Jan 7. ClinicalTrialsGOV: A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Placebo-Controlled Multi-Centre Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Allergen-Induced Inflammation in Mild, Atopic Asthmatics. clinicaltrials.gov/study/NCT02821416 .	Population
29	NCT02808819	AstraZeneca. 2021 Apr 13. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Open-label, Safety Extension Study With Benralizumab (MEDI-563) for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist (MELTEMI). clinicaltrials.gov/study/NCT02808819 .	Population
30	NCT03170271	AstraZeneca. 2021 Nov 1. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Benralizumab 30 mg sc in Patients With Severe Asthma Uncontrolled on Standard of Care Treatment. clinicaltrials.gov/study/NCT03170271 .	Population
31	NCT03401229	AstraZeneca. 2021 Oct 12. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study Of Benralizumab in Patients With Severe Nasal Polyposis. clinicaltrials.gov/study/NCT03401229 .	Population
32	NCT03450083	Johns Hopkins University. 2021 Feb 11. ClinicalTrialsGOV: Benralizumab Effect on Severe Chronic Rhinosinusitis With Eosinophilic Polyposis: A Phase II Randomized Placebo Controlled Trial. clinicaltrials.gov/study/NCT03450083 .	Population
33	NCT04462224	National Jewish Health. 2021 Jun 23. ClinicalTrialsGOV: Creation of Home-based Asthma Real-World Measures With Mobile Health (CHARM) Study. clinicaltrials.gov/study/NCT04462224 .	Population
34	NCT04126499	AstraZeneca. 2021 Jun 29. ClinicalTrialsGOV: Observational Retrospective Study to Characterise Patients Receiving Benralizumab in the Framework of an Individualized Access Program in Spain. clinicaltrials.gov/study/NCT04126499 .	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	NCT05078281	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla. 2021 Nov 16. ClinicalTrialsGOV: Predictive Response Factors in Respondent Patients and Results After Monoplane Switch in Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab. clinicaltrials.gov/study/NCT05078281 .	Population
36	NCT04617171	Singapore General Hospital. 2021 Jul 23. ClinicalTrialsGOV: Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial of Benralizumab, an Antiinterleukin 5 Receptor α Monoclonal Antibody, Initiated During Hospitalization for Severe Asthma Attack in Reducing Severe Exacerbations: Phase 2B Study. clinicaltrials.gov/study/NCT04617171 .	Population
37	NCT04200326	AstraZeneca. 2021 Apr 8. ClinicalTrialsGOV: Real-life First Dose Effect of Fasenra in Patients With Severe Uncontrolled Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT04200326 .	Population
38	NCT05130320	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2021 Nov 23. ClinicalTrialsGOV: SHINE: Severe Asthma Covid Vaccine Response Study. clinicaltrials.gov/study/NCT05130320 .	Population
39	NCT04665141	Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra. 2021 Apr 27. ClinicalTrialsGOV: Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT04665141 .	Population
40	NCT03010436	National Jewish Health. 2021 Mar 8. ClinicalTrialsGOV: The Efficacy and Safety of Benralizumab In the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) Study: BITE. clinicaltrials.gov/study/NCT03010436 .	Population
41	NCT04182802	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. 2021 Nov 19. ClinicalTrialsGOV: Using Benralizumab to Explore Treatment Response Patterns in Functional Lung MRI and Advanced Measures of Lung Function. clinicaltrials.gov/study/NCT04182802 .	Population
42	NCT02130882	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2022 Feb 8. ClinicalTrialsGOV: A Phase 2a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Benralizumab (MEDI-563) in Reducing Eosinophilia in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES). clinicaltrials.gov/study/NCT02130882 .	Teilpopulation 1: Vergleichstherapie Teilpopulation 2: Population
43	NCT03473977	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati. 2022 Feb 3. ClinicalTrialsGOV: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Benralizumab (Anti-IL5RA) in Subjects With Eosinophilic Gastritis. clinicaltrials.gov/study/NCT03473977 .	Population
44	NCT04648839	AstraZeneca. 2022 Aug 19. ClinicalTrialsGOV: Observational Retrospective Study to Characterise and Assess Clinical Outcomes of Patients Receiving Benralizumab After Marketing Approval in Spain. clinicaltrials.gov/study/NCT04648839 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
45	NCT04108962	Baylor Research Institute. 2022 Feb 1. ClinicalTrialsGOV: Phase IV, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Effects of an Anti-IL5 Receptor Alpha (Benralizumab) Monoclonal Antibody in the Treatment of Severe Asthma in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. clinicaltrials.gov/study/NCT04108962 .	Population
46	NCT05228041	University Hospital, Lille. 2022 Apr 12. ClinicalTrialsGOV: Real Life Assessment of Biologics Efficacy in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. clinicaltrials.gov/study/NCT05228041 .	Population
47	NCT06126692	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2023 Nov 13. ClinicalTrialsGOV: 3TR Asthma Biologics Cohort (ABC) Study - A Part of the 3TR (Taxonomy, Treatment, Targets and Remission) Consortium for the Identification of the Molecular Mechanisms of Non-response to Treatment, Relapses, and Remission in Autoimmune, Inflammatory, and Allergic Conditions. clinicaltrials.gov/study/NCT06126692 .	Population
48	NCT04543409	AstraZeneca. 2023 Nov 18. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis. clinicaltrials.gov/study/NCT04543409 .	Population
49	NCT04605094	AstraZeneca. 2023 Aug 31. ClinicalTrialsGOV: A Phase 2 Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, 16-week Placebo-controlled Study With a 36-Week Extension to Investigate the Use of Benralizumab for Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Despite Treatment With Topical Medications (The HILLIER Study). clinicaltrials.gov/study/NCT04605094 .	Population
50	NCT04305405	AstraZeneca. 2023 May 18. ClinicalTrialsGOV: An Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and Long-term Safety of Benralizumab Administered Subcutaneously in Children With Severe Eosinophilic Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT04305405 .	Population
51	NCT03470311	McMaster University. 2023 Jan 20. ClinicalTrialsGOV: Benralizumab in Patients With Inadequate Response to Anti-IL5 Monoclonal Antibody Therapies. clinicaltrials.gov/study/NCT03470311 .	Population
52	NCT05932849	AstraZeneca. 2023 Nov 28. ClinicalTrialsGOV: Benralizumab Patient Access Programme Study: Retrospective, Observational Study in UK Severe Asthma Centres to Describe Patient Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes. clinicaltrials.gov/study/NCT05932849 .	Population
53	NCT05847452	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. 2023 Jul 11. ClinicalTrialsGOV: Beyond the Eosinophil: Understanding the Impact of Eosinophil Depletion on T2 Inflammation. (BEUTI). clinicaltrials.gov/study/NCT05847452 .	Population
54	NCT04272463	AstraZeneca. 2023 Aug 31. ClinicalTrialsGOV: Characterisation of Italian Severe Uncontrolled Asthmatic patients Key Features When Receiving Benralizumab in a Real Life Setting: an Observational retrospective Study. clinicaltrials.gov/study/NCT04272463 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
55	NCT05136547	AstraZeneca. 2023 Mar 17. ClinicalTrialsGOV: Comparative Study of the Efficacy of Biologics vs Usual Treatment on OCS Reduction for Severe Asthma Patients Using Health Insurance Claim Database. clinicaltrials.gov/study/NCT05136547 .	Population
56	NCT04158050	Helsinki University Central Hospital. 2023 Dec 4. ClinicalTrialsGOV: Comparison of Biologicals in Treatment of Severe Asthma - Real Life Experiences. clinicaltrials.gov/study/NCT04158050 .	Population
57	NCT03976310	University Hospital, Montpellier. 2023 Jul 18. ClinicalTrialsGOV: Computed Tomography Air-trapping Characterisation for the Early Identification of Benralizumab Responders Among Eosinophilic Asthma Patients. clinicaltrials.gov/study/NCT03976310 .	Population
58	NCT06024707	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2023 Nov 1. ClinicalTrialsGOV: Early Detection of the Effectiveness of Treatment With Biologicals in Patients With Severe Asthma Using Fluctuation Analysis of Biomarkers. clinicaltrials.gov/study/NCT06024707 .	Population
59	NCT05273359	Temple University. 2023 Apr 7. ClinicalTrialsGOV: Immunological Basis for Benralizumab Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). clinicaltrials.gov/study/NCT05273359 .	Population
60	NCT04742504	Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz. 2023 Oct 17. ClinicalTrialsGOV: Interaction Between Benralizumab and Basophils in Eosinophilic Asthma. Discovering a New Role of an Old Asthma Player: BASEAS STUDY (Basophils in Eosinophilic Asthma). clinicaltrials.gov/study/NCT04742504 .	Population
61	NCT03557307	AstraZeneca. 2023 Jun 6. ClinicalTrialsGOV: PONENTE: A Multicenter, Open-label, Phase 3b Efficacy and Safety Study of Benralizumab 30 mg Administered Subcutaneously to Reduce Oral Corticosteroid Use in Adult Patients With Severe Eosinophilic Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy. clinicaltrials.gov/study/NCT03557307 .	Population
62	NCT05180357	AstraZeneca. 2023 Apr 19. ClinicalTrialsGOV: Retrospective, Observational Study in Patients With Severe Eosinophilic Asthma and Nasal Polyps Treated by FASENRA®. clinicaltrials.gov/study/NCT05180357 .	Population
63	NCT05792592	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. 2023 Mar 31. ClinicalTrialsGOV: Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Biological Therapy. Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Biological Therapy (SASAB Study). clinicaltrials.gov/study/NCT05792592 .	Population
64	NCT05271526	AstraZeneca. 2024 Oct 21. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Single Arm, Non-interventional, Observational, Prospective Study to Assess Demographic Characteristics, Burden of Disease and Short-term Patient Reported Outcomes on Symptom Relief in Severe Eosinophilic Asthma Patients Aged Older Than 18 Qualifying for Treatment With Benralizumab in Russia. clinicaltrials.gov/study/NCT05271526 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
65	NCT03186209	AstraZeneca. 2024 Apr 24. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to Medium to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist in Patients With Uncontrolled Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT03186209 .	Population
66	NCT04612790	AstraZeneca. 2024 Nov 29. ClinicalTrialsGOV: A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab as a Treatment Option for Patients With Bullous Pemphigoid (FJORD). clinicaltrials.gov/study/NCT04612790 .	Population
67	NCT04612725	AstraZeneca. 2024 Mar 13. ClinicalTrialsGOV: A Phase 2b Multinational, Randomised, Double-blind, Parallel- Group, 24-week Placebo-controlled Study With 28-week Extension to Investigate the Use of Benralizumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Who Are Symptomatic Despite the Use of Antihistamines (ARROYO). clinicaltrials.gov/study/NCT04612725 .	Population
68	NCT05384938	AstraZeneca. 2024 Dec 11. ClinicalTrialsGOV: A Postmarketing, Phase 4, Multicentre, Prospective, Single-arm Study to Assess the Safety of Fasenra® (Benralizumab) in Adult Patients of Severe Asthma With Eosinophilic Phenotype in India. clinicaltrials.gov/study/NCT05384938 .	Population
69	NCT05528913	Charite University, Berlin, Germany. 2024 Jan 8. ClinicalTrialsGOV: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2, 12-Week Treatment Study With a 10-Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Benralizumab (Anti-IL5R α) in Adult Patients With Chronic Prurigo. clinicaltrials.gov/study/NCT05528913 .	Population
70	NCT06239441	Centre Integre Universitaire de Sante et Services Sociaux du Nord de l'ile de Montreal. 2024 Oct 28. ClinicalTrialsGOV: Assessment and Prediction of the Effectiveness of Mepolizumab Anti-IL-5/IL5R Inhibitors in a Real-world Setting. clinicaltrials.gov/study/NCT06239441 .	Population
71	NCT04102800	NHS Greater Glasgow and Clyde. 2024 Apr 25. ClinicalTrialsGOV: Asthma Exacerbation Profile in Patients on Open Label Treatment With Benralizumab for Severe Eosinophilic Asthma - an Exploratory Cohort Study. clinicaltrials.gov/study/NCT04102800 .	Population
72	NCT06288516	Aristotle University Of Thessaloniki. 2024 Mar 4. ClinicalTrialsGOV: BenRalizumab Effect on Airway Remodeling in Severe Eosinophilic asTHmatics. clinicaltrials.gov/study/NCT06288516 .	Population
73	NCT05270278	Value Outcomes Ltd. 2024 Feb 23. ClinicalTrialsGOV: Characteristics of Type 2- High Inflammatory Endotype of Asthma Using New Biomarkers From Peripheral Blood and Exhaled Air and Its Effect on the Outcome of Therapy. clinicaltrials.gov/study/NCT05270278 .	Population
74	NCT04365205	University Hospital, Bordeaux. 2024 Feb 6. ClinicalTrialsGOV: Effect of Benralizumab on Airway Remodeling in Asthma. clinicaltrials.gov/study/NCT04365205 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
75	NCT04612556	Aristotle University Of Thessaloniki. 2024 Feb 21. ClinicalTrialsGOV: Efficacy of Mepolizumab in Patients With Late-onset Severe Eosinophilic Asthma and Fixed Obstruction. clinicaltrials.gov/study/NCT04612556 .	Population
76	NCT04763447	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2024 Nov 7. ClinicalTrialsGOV: Impact of Omalizumab Withdrawal After a 3 Year Duration Treatment in Well Controlled Severe Allergic Asthma : a Multicentric Randomized Controlled Trial. clinicaltrials.gov/study/NCT04763447 .	Population
77	NCT04184284	AstraZeneca. 2024 Dec 9. ClinicalTrialsGOV: imPROve-asthma - A Prospective, 24-month, Observational Study to Investigate the Change in Patient-Reported Outcomes in Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated With Benralizumab Biologic Therapy Under Real-life Conditions in Germany. clinicaltrials.gov/study/NCT04184284 .	Population
78	NCT06385236	University of California, San Diego. 2024 Aug 19. ClinicalTrialsGOV: Leveraging Pharmacogenomics in Asthma for Predication, Mechanism and Endotyping. clinicaltrials.gov/study/NCT06385236 .	Population
79	NCT04185012	Humanitas Clinical and Research Center. 2024 Oct 31. ClinicalTrialsGOV: NASal Polyps: Inflammatory & Molecular Phenotyping of Responders to Benralizumab. clinicaltrials.gov/study/NCT04185012 .	Population
80	NCT03833141	AstraZeneca. 2024 Jul 1. ClinicalTrialsGOV: Patient Outcomes Real World Evidence Registry (POWER): Patient Reported Outcomes in a Cohort of Canadian Adults With Severe Eosinophilic Asthma on Benralizumab. clinicaltrials.gov/study/NCT03833141 .	Population
81	NCT05972213	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2024 Jan 5. ClinicalTrialsGOV: Phenotypic and Functional Characterization of Neutrophils and Eosinophils in Severe Asthma Treated With Biotherapy. clinicaltrials.gov/study/NCT05972213 .	Population
82	NCT04565483	Nantes University Hospital. 2024 Apr 26. ClinicalTrialsGOV: Predictive Signature of Benralizumab Response. clinicaltrials.gov/study/NCT04565483 .	Population
83	NCT06501807	University Hospital, Lille. 2024 Jul 16. ClinicalTrialsGOV: Real Life Assessment of Biologics Efficacy in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. clinicaltrials.gov/study/NCT06501807 .	Population
84	NCT06348173	Université de Montréal. 2024 Apr 4. ClinicalTrialsGOV: Response and Remission to Treatment With Anti-IL5/IL5R Antagonists in a Real-world Setting. clinicaltrials.gov/study/NCT06348173 .	Population
85	NCT05966584	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Aug 29. ClinicalTrialsGOV: RETENTION: An Open-Label Phase 2 Trial of InteRIEukin (5) InhibiTION for the prEveNTION of Alpelisib Rash in Metastatic PIK3CA-mutant Hormone-Receptor Positive Breast Cancer. clinicaltrials.gov/study/NCT05966584 .	Population
86	NCT06456450	Taichung Veterans General Hospital. 2024 Jun 13. ClinicalTrialsGOV: Taiwan Severe Asthma Biologic Registry. clinicaltrials.gov/study/NCT06456450 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
87	NCT03794999	AstraZeneca. 2024 Nov 22. ClinicalTrialsGOV: The Benralizumab Pregnancy Exposure Study: A VAMPSS Post Marketing Surveillance Study. clinicaltrials.gov/study/NCT03794999 .	Population
88	NCT04098718	University of Oxford. 2024 Jan 23. ClinicalTrialsGOV: The Use of Benralizumab, an Interleukin-5 Receptor- α Monoclonal Antibody as Treatment of Acute Exacerbations of Airways Disease. clinicaltrials.gov/study/NCT04098718 .	Population
89	NCT03907137	AstraZeneca. 2024 Feb 29. ClinicalTrialsGOV: Utilisation of Benralizumab in the Clinical Practise in Severe Eosinophilic Asthma Patients in Switzerland. clinicaltrials.gov/study/NCT03907137 .	Population
90	NCT04718389	GlaxoSmithKline. 2025 Oct 15. ClinicalTrialsGOV: A 52-week, Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group, Multi-centre, Non-inferiority Study Assessing Exacerbation Rate, Additional Measures of Asthma Control and Safety in Adult and Adolescent Severe Asthmatic Participants With an Eosinophilic Phenotype Treated With GSK3511294 Compared With Mepolizumab or Benralizumab. clinicaltrials.gov/study/NCT04718389 .	Population
91	NCT03733535	Dr. Grace Parraga. 2025 Aug 11. ClinicalTrialsGOV: A Mechanistic Pilot Open-label Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Airway Function and Inflammation in Patients With Severe, Poorly-controlled Eosinophilic Asthma Using Inhaled Hyperpolarized 129-Xenon MRI. clinicaltrials.gov/study/NCT03733535 .	Population
92	NCT04053634	AstraZeneca. 2025 Aug 19. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Chronic-dosing, Parallel-group, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab 100 mg in Patients With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With a History of Frequent COPD Exacerbations and Elevated Peripheral Blood Eosinophils (RESOLUTE). clinicaltrials.gov/study/NCT04053634 .	Population
93	NCT05251909	AstraZeneca. 2025 Jul 14. ClinicalTrialsGOV: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled 3-Part Phase 3 Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Gastritis and/or Gastroenteritis (The HUDSON GI Study). clinicaltrials.gov/study/NCT05251909 .	Population
94	NCT04221802	AstraZeneca. 2025 May 6. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre Single Arm Observational Prospective Study to Assess Demographic Characteristics Burden of Disease PRO's in Uncontrolled, Severe Eosinophilic Asthma Patients Aged 18y or Older and Qualifying for Treatment With Benralizumab in BE. clinicaltrials.gov/study/NCT04221802 .	Population
95	NCT05006573	AstraZeneca. 2025 Jul 20. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 52 Week, Phase III Study With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis (MAHALE). clinicaltrials.gov/study/NCT05006573 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
96	NCT05440656	AstraZeneca. 2025 May 22. ClinicalTrialsGOV: A Real World Multicenter 48 Week Prospective Cohort Study to Capture Clinical and Patient Centered Outcomes in Adults With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab in Routine Care Settings in Greece. clinicaltrials.gov/study/NCT05440656 .	Population
97	NCT06261567	AstraZeneca. 2025 Aug 19. ClinicalTrialsGOV: A Retrospective Chart Review to Investigate Clinical Remission in Patients With Severe Asthma Treated With Biologics in the United Kingdom National Health Service. clinicaltrials.gov/study/NCT06261567 .	Population
98	NCT03563066	McMaster University. 2025 Aug 22. ClinicalTrialsGOV: Benralizumab Regulates Atopic Dermatitis Through Effects on Eosinophils, Basophils and Innate Lymphoid Type 2 Cells. clinicaltrials.gov/study/NCT03563066 .	Population
99	NCT07159295	AstraZeneca. 2025 Oct 21. ClinicalTrialsGOV: Betreat (Xaloc1) Benralizumab Study: Retrospective, Observational Study in Portuguese Hospitals to Describe Patient Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes. clinicaltrials.gov/study/NCT07159295 .	Studientyp
100	NCT05552508	AstraZeneca. 2025 Mar 25. ClinicalTrialsGOV: BURAN: Effects of Benralizumab on Airway Dynamics in Severe Eosinophilic Asthma Using Functional Respiratory Imaging Parameters. clinicaltrials.gov/study/NCT05552508 .	Population
101	NCT07218172	AstraZeneca. 2025 Oct 20. ClinicalTrialsGOV: Characterization and Clinical Outcomes of Severe Asthma Patients in Israel Treated With Benralizumab (SAIL-B). clinicaltrials.gov/study/NCT07218172 .	Population
102	NCT04991805	AstraZeneca. 2025 Apr 25. ClinicalTrialsGOV: Descriptive Study of the Incidence of Malignancy in Severe Asthma Patients Receiving Benralizumab and Other Biologic Therapy, a Post Authorization Safety Study. clinicaltrials.gov/study/NCT04991805 .	Population
103	NCT06734884	University Hospital, Lille. 2025 Jan 17. ClinicalTrialsGOV: Efficacy and Safety of Anti-interleukin 5 Receptor Therapy (Benralizumab) in Patients With Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). clinicaltrials.gov/study/NCT06734884 .	Population
104	NCT03588546	AstraZeneca. 2025 Sep 2. ClinicalTrialsGOV: FASENRA Subcutaneous Injection 30 mg Syringe Specific Clinical Experience Investigation for Long-term Use. clinicaltrials.gov/study/NCT03588546 .	Population
105	NCT04552288	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2025 Jul 23. ClinicalTrialsGOV: Phase II Study of IL-5-receptor-alpha-chain (IL-5R α) Inhibition With Benralizumab for Eosinophil-Related Cutaneous Adverse Events in Cancer Patients. clinicaltrials.gov/study/NCT04552288 .	Population
106	NCT04159519	AstraZeneca. 2025 Jan 9. ClinicalTrialsGOV: SHAMAL: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Active-Controlled, Phase IV Study to Assess the Reduction of Daily Maintenance ICS/LABA Treatment Towards Anti-Inflammatory Reliever Treatment in Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab. clinicaltrials.gov/study/NCT04159519 .	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	NCT06465485	AstraZeneca. 2025 Oct 10. ClinicalTrialsGOV: STEP: A Prospective, Interventional, Multicenter, Single-Arm Phase 3b Study to Evaluate the Step-Down of Maintenance Therapy in Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab. clinicaltrials.gov/study/NCT06465485 .	Population
108	NCT04157335	AstraZeneca. 2026 Feb 19. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ORCHID). clinicaltrials.gov/study/NCT04157335 .	Population
109	NCT04191304	AstraZeneca. 2026 Apr 2. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 24-Week Phase III Study With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Hypereosinophilic Syndrome (HES). clinicaltrials.gov/study/NCT04191304 .	Teilpopulation 1: Vergleichstherapie Teilpopulation 2: Publikationstyp
110	NCT06862206	AstraZeneca. 2026 Mar 20. ClinicalTrialsGOV: A Multicentre, Single Arm, Non-interventional, Prospective Study to Assess Demographic Characteristics and Patient Reported Outcomes in Patients With Severe Eosinophilic Asthma Treated With Benralizumab in China. clinicaltrials.gov/study/NCT06862206 .	Population
111	NCT06422078	AstraZeneca. 2026 Apr 13. ClinicalTrialsGOV: A Non-interventional, Prospective Study With Benralizumab to Investigate Clinical Outcome Based on Standard of Care Medication in Real-life. clinicaltrials.gov/study/NCT06422078 .	Studientyp
112	NCT03953300	AstraZeneca. 2026 Apr 9. ClinicalTrialsGOV: A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Structural and Lung Function Changes in Severe Eosinophilic Asthmatics. clinicaltrials.gov/study/NCT03953300 .	Population
113	NCT06477653	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2026 Apr 8. ClinicalTrialsGOV: A Pilot Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of Dupilumab as Add-on Therapy for Hypereosinophilic Syndrome With Partial Clinical Response to Eosinophil-Depleting Biologic Agents. clinicaltrials.gov/study/NCT06477653 .	Population
114	NCT04157348	AstraZeneca. 2026 Feb 3. ClinicalTrialsGOV: 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). clinicaltrials.gov/study/NCT04157348 .	Population
115	NCT06750289	AstraZeneca. 2026 Mar 19. ClinicalTrialsGOV: BRISOTE: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Active-Controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab 30 mg SC in Eosinophilic Asthma Patients Uncontrolled on Medium-Dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 -Agonist. clinicaltrials.gov/study/NCT06750289 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
116	NCT05692180	AstraZeneca. 2026 Apr 9. ClinicalTrialsGOV: Efficacy and Safety of Benralizumab in Paediatric Patients With Severe Eosinophilic Asthma (DOMINICA). clinicaltrials.gov/study/NCT05692180 .	Population
117	NCT05091333	AstraZeneca. 2026 Feb 6. ClinicalTrialsGOV: FASENRA Regulatory Postmarketing Surveillance in Korea. clinicaltrials.gov/study/NCT05091333 .	Population
118	NCT06427876	AstraZeneca. 2026 Mar 4. ClinicalTrialsGOV: FASENRA® Subcutaneous Injection 30 mg / 10mg Syringe Protocol of Specific Drug Use Result Study for Pediatric Patients. clinicaltrials.gov/study/NCT06427876 .	Studientyp
119	NCT07214753	AstraZeneca. 2026 Apr 9. ClinicalTrialsGOV: ItAlian, Multicenter, Observational, Prospective sTudy to Evaluate the acHievement of Clinical rEmission and immuNomodulation in Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated With Benralizumab - the ATHENA Study. clinicaltrials.gov/study/NCT07214753 .	Population
120	NCT05734339	AstraZeneca. 2026 Apr 1. ClinicalTrialsGOV: Patient-Reported Outcomes of Benralizumab in Real-World Use in Severe Eosinophilic Asthma Patients in Taiwan. clinicaltrials.gov/study/NCT05734339 .	Population
121	NCT05603845	AstraZeneca. 2026 Mar 10. ClinicalTrialsGOV: Patient-Reported OUTcomes of Benralizumab in Real-World Use in Severe EosiNophilic Asthma Patients Multicountry, Multicenter, Observational, Prospective, Primary Data, Real-world Settings. clinicaltrials.gov/study/NCT05603845 .	Population
122	NCT06512883	AstraZeneca. 2026 Mar 23. ClinicalTrialsGOV: Phase 3, Open-label Trial to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Benralizumab in Children With Eosinophilic Diseases (CLIPS). clinicaltrials.gov/study/NCT06512883 .	Teilpopula- tion 1: Population Teilpopula- tion 2: Vergleichs- therapie
123	NCT07444567	AstraZeneca. 2026 Apr 8. ClinicalTrialsGOV: ROSY-F: Roll-Over Study for Participants Who Have Completed a Previous Study With Benralizumab (Fasenra) and Are Judged by the Investigator to Clinically Benefit From Continued Treatment. clinicaltrials.gov/study/NCT07444567 .	Studientyp
124	NCT07363642	AstraZeneca. 2026 Mar 18. ClinicalTrialsGOV: TAPER: A Prospective, Interventional, Multicentre, Single-Arm, Phase 3b Study to Evaluate the Step-Down of Maintenance Therapy in Patients With Severe Asthma Treated With Tezepelumab. clinicaltrials.gov/study/NCT07363642 .	Population
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
125	2024-513427-17	Assistance Publique Hopitaux De Paris. 00.00.0000. CTIS: SHORTEN - Impact of omalizumab withdrawal after a 3 year duration treatment in well controlled severe allergic asthma : a multicentric randomized controlled trial. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513427-17-00 .	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
126	2022-503050-39	Astrazeneca AB. 00.00.0000. CTIS: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Chronic-dosing, Parallel-group, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab 100 mg in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with a History of Frequent COPD Exacerbations and Elevated Peripheral Blood Eosinophils (RESOLUTE). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-503050-39-00 .	Population
127	2023-510455-28	Astrazeneca AB. 00.00.0000. CTIS: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 24-Week Phase III Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients with Hypereosinophilic Syndrome (HES). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510455-28-00 .	Teilpopulation 1: Vergleichstherapie Teilpopulation 2: Publikationstyp
128	2022-501344-14	Astrazeneca AB. 00.00.0000. CTIS: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Time-to-first Asthma Exacerbation Phase III Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Paediatric Patients with Severe Eosinophilic Asthma (DOMINICA). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501344-14-00 .	Population
129	2023-506614-40	Astrazeneca AB. 00.00.0000. CTIS: A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Structural and Lung Function Changes in Severe Eosinophilic Asthmatics (CHINOOK). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506614-40-00 .	Population
130	2023-510248-19	Astrazeneca AB. 00.00.0000. CTIS: 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). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510248-19-00 .	Population
131	2023-507987-38	Astrazeneca AB. 00.00.0000. CTIS: A study to evaluate the efficacy and safety of repeating dose of benralizumab administered SC versus placebo in patients with Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507987-38-00 .	Population
132	2024-515162-13	Astrazeneca AB. 00.00.0000. CTIS: BRISOTE: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Active-Controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab 30 mg SC in Eosinophilic Asthma Patients Uncontrolled on Medium-Dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515162-13-00 .	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
133	2024-514843-27	Centre Hospitalier Universitaire De Nantes. 00.00.0000. CTIS: Predictive Signature of Benralizumab Response. BENRAPRED Study. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514843-27-00 .	Population
134	2023-510230-84	Glaxosmithkline Research & Development Limited. 00.00.0000. CTIS: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510230-84-00 .	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
135	2013-004579-11	AstraZeneca. 2014 Jul 11. EU-CTR: A randomised, double-blind, double dummy, 56 week placebo-controlled, multicentre, parallel group, phase 3 study evaluating efficacy and safety of 3 benralizumab doses in patients with moderate to (...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004579-11 .	Population
136	2013-004590-27	AstraZeneca. 2014 Jul 23. EU-CTR: Randomised, double-blind, 56 week placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of 2 doses of benralizumab in patients with moderate to very sev(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004590-27 .	Population
137	2010-020127-52	Astrazeneca AB. 2010 Sep 8. EU-CTR: A Phase 2a, double blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of MEDI-563 in subjects with moderate to severe COPD and sputum eosinophilia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020127-52 .	Population
138	2010-020126-17	Astrazeneca AB. 2011 Jan 20. EU-CTR: A Phase 2b, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of MEDI-563 in adults with uncontrolled asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020126-17 .	Population
139	2013-002345-11	Astrazeneca AB. 2013 Oct 10. EU-CTR: A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to high-dose inhaled corticosteroid plus long-actin(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002345-11 .	Population
140	2013-002163-26	Astrazeneca AB. 2013 Nov 8. EU-CTR: A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of benralizumab in asthmatic adults and adolescents inadequatley contr(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002163-26 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
141	2013-002352-32	Astrazeneca AB. 2014 Feb 26. EU-CTR: A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to medium dose inhaled corticosteroid plus long acti(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002352-32 .	Population
142	2013-002523-42	Astrazeneca AB. 2014 Jun 24. EU-CTR: A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) to reduce oral corticosteroid use in patients with uncontro(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002523-42 .	Population
143	2014-001086-27	Astrazeneca AB. 2014 Nov 7. EU-CTR: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel Group, Phase 3 Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inh(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001086-27 .	Population
144	2014-004427-40	Astrazeneca AB. 2014 Dec 16. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Adult Patients with Mild to Moderate Persistent Ast(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004427-40 .	Population
145	2015-005396-25	Astrazeneca AB. 2016 Jun 22. EU-CTR: A Multicenter, Open-label, Safety Extension Study with Benralizumab (MEDI-563) for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist (MELTEMI). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005396-25 .	Population
146	2016-002094-36	Astrazeneca AB. 2016 Nov 22. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function with Benralizumab in Severe, U(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002094-36 .	Population
147	2016-001717-24	Astrazeneca AB. 2017 Apr 11. EU-CTR: Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Potential Effect of Benralizumab on the Humoral Immune Response to the Seasonal Influenza V(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001717-24 .	Population
148	2017-000702-38	Astrazeneca AB. 2017 Jul 6. EU-CTR: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to Medium to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Lon(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000702-38 .	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
149	2017-001040-35	Astrazeneca AB. 2017 Aug 21. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Benralizumab 30 mg sc in Patients with Severe Asthma Uncontrolled (...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001040-35 .	Population
150	2017-003675-61	Astrazeneca AB. 2017 Dec 21. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study Of Benralizumab in Patients with Severe Nasal Polyposis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003675-61 .	Population
151	2018-000170-30	Astrazeneca AB. 2018 Oct 17. EU-CTR: A Multicenter, Open-label, Phase 3b Efficacy and Safety Study of Benralizumab 30 mg Administered Subcutaneously to Reduce Oral Corticosteroid Use in Adult Patients with Severe Eosinophilic Asthma o(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000170-30 .	Population
152	2018-003391-13	Astrazeneca AB. 2019 Sep 3. EU-CTR: A Phase 4, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Structural and Lung Function Changes in Severe Eosinophilic Asth(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003391-13 .	Population
153	2019-001800-39	Astrazeneca AB. 2019 Nov 14. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Chronic-dosing, Parallel-group, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab 100 mg in Patients with Moderate to V(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001800-39 .	Population
154	2019-001832-77	Astrazeneca AB. 2019 Dec 23. EU-CTR: A Randomized, 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(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001832-77 .	Population
155	2019-001924-37	Astrazeneca AB. 2020 Jan 7. EU-CTR: SHAMAL: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Active-Controlled, Phase IV Study to Assess the Reduction of Daily Maintenance ICS/LABA Treatment Towards Anti-Inflammatory Reliever T(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001924-37 .	Population
156	2019-002039-27	Astrazeneca AB. 2020 Jan 9. EU-CTR: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 24-week Phase 3 Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients wi(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002039-27 .	Teilpopulation 1: Vergleichs- therapie Teilpopulation 2: Publika- tionstyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
157	2019-002871-32	Astrazeneca AB. 2020 Feb 5. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis (MESSINA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002871-32 .	Population
158	2020-000195-38	Astrazeneca AB. 2020 Nov 18. EU-CTR: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab for the Prevention of Recurrence of Nasal Polyps Following Surgical Rem(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000195-38 .	Population
159	2020-000169-17	Astrazeneca AB. 2020 Dec 1. EU-CTR: A Phase 2b Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel Group, 24-week Placebo-controlled Study with 28-week Extension to Investigate the Use of Benralizumab in Patients with Chronic Spontaneo(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000169-17 .	Population
160	2020-000287-32	Astrazeneca AB. 2020 Dec 2. EU-CTR: A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab as a Treatment Option for Patients with Bullous Pemphigoid (FJORD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000287-32 .	Population
161	2020-000285-42	Astrazeneca AB. 2020 Dec 31. EU-CTR: A Phase 2 Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, 16-week Placebo-controlled Study with a 36-week Extension to Investigate the Use of Benralizumab for Patients with Moderate to Sev(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000285-42 .	Population
162	2020-004068-24	Astrazeneca AB. 2021 Feb 15. EU-CTR: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 52-Week, Phase III Study With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients Wi(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004068-24 .	Population
163	2021-000267-72	Astrazeneca AB. 2021 Sep 7. EU-CTR: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000267-72 .	Population
164	2022-000152-11	Astrazeneca AB. 2022 Oct 20. EU-CTR: BURAN: Effects of Benralizumab on Airway Dynamics in Severe Eosinophilic Asthma using Functional Respiratory Imaging Parameters. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000152-11 .	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
165	2021-000085-14	Astrazeneca AB. NA. EU-CTR: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled 3-Part Phase 3 Study to Demonstrate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Gastritis and/(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000085-14 .	Population
166	2019-004638-40	AstraZeneca AB. 2020 Feb 14. EU-CTR: An Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and Long-term Safety of Benralizumab Administered Subcutaneously in Children with Severe Eosinophilic Asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004638-40 .	Population
167	2018-002498-23	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACONE" DI PALERMO. 2019 Jul 17. EU-CTR: The Role of Benralizumab on airway Remodeling Assessed by HRCT in severe asthma (BREATH Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002498-23 .	Population
168	2020-003358-63	Bispebjerg Hospital. 2020 Dec 10. EU-CTR: OPTIMAL - Titration of treatment with biologics in severe asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003358-63 .	Population
169	2021-002818-13	Charité-Universitätsmedizin Berlin. 2023 May 12. EU-CTR: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2, 12-Week Treatment Study with a 10-Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Benralizumab (anti-IL5R α) in Adult Patients with/(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002818-13 .	Population
170	2020-002165-34	CHU of Nantes. 2020 Dec 3. EU-CTR: Predictive Signature of Benralizumab Response. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002165-34 .	Population
171	2021-006681-21	Franciscus Gasthuis & Vlietland. 2022 Nov 17. EU-CTR: Expertise Asthma COPD Program with Digital Support. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006681-21 .	Population
172	2020-003612-28	Glaxosmithkline Research & Development Limited. 2021 Jun 24. EU-CTR: A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and ad/(...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003612-28 .	Population
173	2018-002738-19	IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS. NA. EU-CTR: Nasal Polyps: inflammatory & molecular Phenotyping of Responders to Benralizumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002738-19 .	Population
174	2018-003699-11	NHS Greater Glasgow and Clyde. 2019 Jun 13. EU-CTR: Asthma Exacerbation Profile in patients on open label treatment with Benralizumab for severe eosinophilic asthma - an exploratory cohort study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003699-11 .	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
175	2017-003665-10	Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust. 2020 Feb 25. EU-CTR: A single-centre study of the relationship between eosinophil activation and the lung microbiome in severe eosinophilic asthma (SEA) and the effect of benralizumab on these factors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003665-10 .	Population
176	2019-003763-22	Tayside Medical Sciences Centre on behalf of University of Dundee & NHS Tayside. 2020 Jan 23. EU-CTR: A Pragmatic Proof of Concept Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Mannitol Challenge in Severe Eosinophilic Asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003763-22 .	Population
177	2018-002292-18	University Hospital of Montpellier. 2019 May 24. EU-CTR: CT air-trapping characterization for the early identification of Benralizumab responders among eosinophilic asthma patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002292-18 .	Population
178	2019-004676-18	University Medical Center Utrecht. 2022 Jul 7. EU-CTR: Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004676-18 .	Population
179	2018-000578-31	University Medicine Rostock. 2018 Jul 5. EU-CTR: Impact of benralizumab treatment on circulating dendritic cells in patients with eosinophilic asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000578-31	Population
180	2018-004401-79	University of Oxford, Clinical Trials and Research Governance. 2020 Apr 15. EU-CTR: The use of Benralizumab, an interleukin-5 receptor-Î± monoclonal antibody as treatment of acute exacerbations of airways disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004401-79 .	Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>
Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nicht zutreffend
Methoden		
3	Studiendesign	Nicht zutreffend
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht zutreffend
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden/Patienten	Nicht zutreffend
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Nicht zutreffend
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nicht zutreffend
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Nicht zutreffend
6	Zielkriterien	Nicht zutreffend
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Nicht zutreffend
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	Nicht zutreffend
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Nicht zutreffend
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Nicht zutreffend
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Nicht zutreffend
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Nicht zutreffend
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme/Rekrutierung	Nicht zutreffend
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht zutreffend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Nicht zutreffend.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nicht zutreffend	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
