

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Benralizumab (Fasenra[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiengesellschaft (<i>schwedisch: Aktiebolag</i>)
ACQ-5	Fragebogen zur Asthmakontrolle mit fünf Einzelangaben (<i>Asthma Control Questionnaire-5</i>)
ACQ-6	Fragebogen zur Asthmakontrolle mit sechs Einzelangaben (<i>Asthma Control Questionnaire-6</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
anti-IgE-mAB	monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (<i>anti-Immunglobuline-E-monoclonal-Antibody</i>)
anti-IL-5-mAB	monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5 (<i>anti-Interleukin-5-monoclonal-Antibody</i>)
AQLQ(S)+12	standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren) (<i>Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire+12</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
EQ-5D	standardisierter generischer Fragebogen zur Lebensqualität (<i>EuroQol 5 Dimensions</i>)
FB	Festbetrag
Fc	<i>Fragment crystallisable</i>
FI	Fachinformation
GI	Gebrauchsinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HD	hochdosiert
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICS	inhalatives Kortikosteroid (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
IgE	Immunglobulin E
IL-5	Interleukin-5

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IL-5R	Interleukin-5-Rezeptor
IL-5R _α	α-Kette des humanen Interleukin-5-Rezeptors
KI	Konfidenzintervall
LABA	langwirksamer Beta-Agonist (<i>Long-Acting β₂-Agonist</i>)
LAMA	langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LSM	<i>Least Square Means</i>
mAB	monoklonaler Antikörper (<i>monoclonal Antibody</i>)
Max.	Maximum
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
Min.	Minimum
mITT-Population	modifizierte <i>Intention-to-Treat</i> -Population
OCS	orales Kortikosteroid (<i>Oral Corticosteroid</i>)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
Q8W	einmal alle 8 Wochen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RMP	Risikomanagementplan
SE	Schweden
SGB	Sozialgesetzbuch
s.o.	siehe oben
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Vice President Pricing and Market Access
Adresse:	Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel
Telefon:	04103 708-3233
Fax:	04103 708-73233
E-Mail:	Julia.Buechner@astrazeneca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151-85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Benralizumab
Handelsname:	Fasenra®
ATC-Code:	R03DX10

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Benralizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (mAB), der mit hoher Affinität und Spezifität an die α -Kette des humanen IL-5-Rezeptors (IL-5R α) bindet; dieser Rezeptor wird spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert. Benralizumab unterbricht einen zentralen entzündungsfördernden Signalweg: Durch die direkte Bindung an IL-5R blockiert Benralizumab die Interaktion dieses Rezeptors mit dem Signalmolekül IL-5. Aufgrund des Fehlens der Fucose im Fc-Bereich von Benralizumab (Afukosylierung) bindet Benralizumab mit erhöhter Affinität an Fc γ RIII-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen, wie z.B. natürlichen Killerzellen. Dies führt durch eine verstärkte antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität zur Apoptose der Eosinophilen und Basophilen, wodurch die eosinophile Entzündung schnell und effektiv reduziert wird. Diese Eosinophilendepletion ist reversibel.

Der innovative Wirkmechanismus von Benralizumab bietet zahlreiche Vorteile und unterscheidet sich von anderen, in diesem Anwendungsgebiet (AWG) zugelassenen, Wirkstoffen:

- Kausaler Therapieansatz durch entzündungshemmende Wirkung im Gegensatz zur symptomatischen Behandlung durch bronchodilatatorische Wirkstoffe.
- Zielgerichtete anti-eosinophile Wirkung im Gegensatz zur unspezifischen systemischen Wirkung oraler Kortikosteroide (OCS).
- Hemmung des IL-5R auf Eosinophilen und direkt-vermittelte Eosinophilendepletion – d.h. direkte Depletion des krankheitstreibenden Auslösers eosinophiler Entzündung – im Gegensatz zur Hemmung des proinflammatorischen IL-5-Signals durch anti-IL-5-mAB.
- Direkte Eosinophilendepletion im Gegensatz zur Inaktivierung des allergischen Signalweges durch den anti-IgE-mAB Omalizumab.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Add-On-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	08. Januar 2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra [®]) entnommen werden.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist.	Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA <ul style="list-style-type: none"> • mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als <i>Add-On</i>-Erhaltungstherapie <i>oder</i> • ggf. mit Omalizumab (nur bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als <i>Add-On</i>-Erhaltungstherapie <i>oder</i> • ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als <i>Add-On</i>-Erhaltungstherapie.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV statt (Beratungsanforderung 2012-B-046 und 2015-B-158). Der G-BA legte für die *Add-On*-Erhaltungstherapie mit Benralizumab eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) basierend auf einer Formulierung des AWG fest, bei der mitteldosierte ICS als Teil einer Basistherapie eingeschlossen waren. Im Rahmen des Zulassungsprozesses haben sich Änderungen bei der Formulierung des AWG ergeben. Das AWG von Benralizumab lautet gemäß Zulassung: „Fasenra® ist angezeigt als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist“. Demnach sind mitteldosierte ICS als Bestandteil der Basistherapie ausgeschlossen. Als zVT kommt folglich ausschließlich eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und LABA mit *Add-On*-Erhaltungstherapien infrage (vgl. G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Reslizumab (CINQAERO®) (Beschluss: 06. Juli 2017)). Hieraus ergibt sich als zVT für das zu betrachtende AWG (*Add-On*-Erhaltungstherapie):

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA
 - mit Tiotropium und ggf. OCS *oder*
 - ggf. mit Omalizumab (nur bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. OCS *oder*
 - ggf. mit OCS

als *Add-On*-Erhaltungstherapie.

Dabei sollten OCS nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden.

Das Stufenschema der *Global Initiative for Asthma* (GINA) ist zu beachten. Gemäß GINA ist eine Verordnung von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis nur als eine nachrangige *Add-On*-Erhaltungstherapie empfohlen.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Formulierung des AWG folgt AstraZeneca somit der Empfehlung des G-BA im Hinblick auf die Definition der zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab erfolgt anhand von drei vergleichenden RCT (ZONDA, SIROCCO, CALIMA) der Evidenzstufe Ib sowie einer Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) und berücksichtigt die Nutzendimensionen *Morbidität, Lebensqualität* und *Verträglichkeit*.

Die zur Bewertung herangezogene mITT-Population besteht aus Patienten, die zusätzlich zu hochdosierten (HD) ICS/LABA mit LAMA (Tiotropium) und/oder OCS als *Add-On*-Erhaltungstherapie behandelt wurden und sich somit in GINA-Stufe 5 – der höchsten Stufe – befanden. Die in dieser GINA-Stufe relevantesten Therapieoptionen innerhalb der zVT (LAMA bzw. OCS) wurden in dieser Population bereits weitestgehend ausgeschöpft, sodass lediglich begrenzte weitere Therapieanpassungen möglich waren, welche im Verlauf der Studien nach Ermessen des Studienarztes patientenindividuell erfolgt sind. Die Anforderungen an die zVT wurden damit berücksichtigt.

Insgesamt lässt sich für die Zielpopulation ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Benralizumab gegenüber der zVT ableiten.

Ergebnisse und Zusatznutzen werden in Tabelle 1-8 auf Endpunktebene dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI] p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Morbidität						
OCS-Dosisreduktion bei gleichzeitiger Asthmakontrolle						
Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis zur Baseline	Hodges- Lehmann- Schätzer der medianen Differenz	37,50 [20,80; 50,00] <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline	<i>Proportional</i> OR	4,00 [2,15; 7,43] <0,001	-	-	-	
Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg)	LSM-Differenz	5,02 [2,90; 7,13] <0,001	-	-	-	
Anteil Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis	OR	4,51 [1,57; 12,94] 0,005	-	-	-	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis (Patientenpool mit OCS-Dosis ≤12,5 mg zur Baseline)	OR	4,57 [1,61; 12,96] 0,004	-	-	-	
Anteil Patienten mit ≥50%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis	OR	3,24 [1,64; 6,38] <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI] p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis ≤5,0 mg	OR	3,23 [1,57; 6,67] 0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis ≤5,0 mg	HR	2,79 [1,67; 4,65] <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle	LSM-Differenz	35,80 [17,42; 54,18] <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Exazerbationen definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung^a						
Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation	OR	0,23 [0,11; 0,49] <0,001	0,25 [0,11; 0,60] 0,002	0,18 [0,07; 0,50] <0,001	0,22 [0,12; 0,40] <0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Jährliche Exazerbationsrate	<i>Rate Ratio</i>	0,29 [0,17; 0,51] <0,001	0,28 [0,16; 0,50] <0,001	0,48 [0,27; 0,87] 0,015	0,34 [0,23; 0,52] <0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Exazerbation	HR	0,32 [0,18; 0,59] <0,001	0,36 [0,20; 0,64] <0,001	0,40 [0,22; 0,74] 0,004	0,34 [0,22; 0,51] <0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI] p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Veränderung des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	LSM-Differenz	-0,18 [-0,51; 0,15] 0,281	-0,14 [-0,57; 0,29] 0,514	-0,66 [-1,08; -0,24] 0,002	-0,36 [-0,65; -0,07] 0,014	Ergebnisse unterstützen den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des ACQ-5
Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline		-0,12 [-0,29; 0,06] 0,182	-0,11 [-0,33; 0,11] 0,320	-0,42 [-0,65; -0,19] <0,001	-0,24 [-0,39; -0,08] 0,002	
Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline		-0,06 [-0,23; 0,11] 0,458	-0,03 [-0,25; 0,18] 0,750	-0,28 [-0,49; -0,06] 0,011	-0,14 [-0,29; 0,00] 0,054	
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	LSM-Differenz	-0,02 [-0,12; 0,07] 0,669	0,01 [-0,11; 0,12] 0,881	-0,06 [-0,20; 0,09] 0,437	-0,02 [-0,10; 0,07] 0,715	Kein Zusatznutzen ableitbar
Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline		-0,01 [-0,11; 0,08] 0,752	0,07 [-0,03; 0,17] 0,181	-0,12 [-0,25; -0,00] 0,047	-0,02 [-0,09; 0,06] 0,687	
EQ-5D VAS						
Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline	LSM-Differenz	-	0,99 [-6,70; 8,68] 0,801	7,05 [-0,28; 14,37] 0,060	3,57 [-1,76; 8,89] 0,189	Kein Zusatznutzen ableitbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI] p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Asthmakontrolle anhand ACQ-5^b						
Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	LSM-Differenz	-0,61 [-0,96; -0,27] <0,001	-0,19 [-0,62; 0,24] 0,389	-0,75 [-1,25; -0,24] 0,004	-0,49 [-0,82; -0,17] 0,003	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	OR	2,08 [1,01; 4,32] 0,048	2,18 [0,94; 5,06] 0,069	3,09 [1,09; 8,72] 0,034	2,27 [1,24; 4,17] 0,008	
gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	OR	4,48 [1,61; 12,49] 0,004	1,18 [0,43; 3,20] 0,746	4,12 [1,13; 14,99] 0,032	1,91 [0,90; 4,03] 0,091	
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)	HR	4,18 [1,80; 9,72] <0,001	1,37 [0,60; 3,12] 0,452	4,95 [1,55; 15,74] 0,007	2,28 [1,20; 4,32] 0,012	
Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	LSM-Differenz	0,13 [0,03; 0,22] 0,012	0,05 [-0,08; 0,17] 0,445	0,19 [0,06; 0,32] 0,006	0,11 [0,01; 0,20] 0,025	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	LSM-Differenz	-1,41 [-2,47; -0,35] 0,010	-0,57 [-1,86; 0,73] 0,391	-2,00 [-3,25; -0,75] 0,002	-1,32 [-2,23; -0,42] 0,004	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI] p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Lebensqualität						
AQLQ(S)+12						
Veränderungen des AQLQ(S)+12 zur Baseline	LSM-Differenz					Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen
Gesamtscore		0,47 [0,15; 0,79] 0,004	0,23 [-0,23; 0,69] 0,321	0,73 [0,26; 1,21] 0,003	0,51 [0,18; 0,84] 0,003	
Veränderungen der AQLQ(S)+12 Kategorien zur Baseline	LSM-Differenz					
Einschränkungen der Aktivität		0,45 [0,12; 0,78] 0,007	0,16 [-0,32; 0,64] 0,520	0,68 [0,19; 1,17] 0,007	0,42 [0,07; 0,76] 0,017	
Umwelteinflüsse		0,48 [0,14; 0,82] 0,006	-0,08 [-0,58; 0,43] 0,756	0,58 [0,04; 1,12] 0,036	0,19 [-0,18; 0,55] 0,317	
Emotionale Verfassung		0,40 [0,03; 0,77] 0,036	0,42 [-0,13; 0,98] 0,136	0,80 [0,28; 1,32] 0,003	0,63 [0,25; 1,02] 0,001	
Symptome		0,55 [0,20; 0,89] 0,002	0,31 [-0,17; 0,80] 0,206	0,80 [0,28; 1,31] 0,003	0,61 [0,26; 0,97] <0,001	
Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)	OR	1,83 [0,90; 3,73] 0,094	1,58 [0,68; 3,68] 0,288	1,84 [0,69; 4,91] 0,222	1,53 [0,83; 2,82] 0,171	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI] p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
PGIC						
Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn	p-Wert der Differenz- annahme	-	1,0000	0,0161	0,0419	Ergebnisse unterstützen den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des AQLQ(S)+12
Verträglichkeit						
UE	OR	0,51 [0,21; 1,23] 0,135	0,78 [0,24; 2,54] 0,676	n.b.	1,09 [0,46; 2,57] 0,848	Kein Nachteil
SUE	OR	0,42 [0,15; 1,15] 0,091	0,72 [0,27; 1,88] 0,499	2,45 [0,62; 9,68] 0,202	0,91 [0,44; 1,91] 0,812	
UE, die zum Therapieabbruch führten	OR	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
UE, die zum Tod führten	OR	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
a: Ergebnisse der weiteren Operationalisierungen zu Exazerbationen sind Modul 4 zu entnehmen. b: Ergebnisse des ACQ-6 sind Modul 4 zu entnehmen und stützen die dargestellten Ergebnisse zum ACQ-5.						

Nutzendimension Morbidität: Deutliche Vorteile einer Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT

Reduktion der OCS-Dosis

Patienten, die eine OCS-Erhaltungstherapie benötigen (Studie ZONDA), ermöglichte Benralizumab im Vergleich zur zVT eine klinisch relevante und signifikant höhere Reduktion der täglichen OCS-Dosis sowie ein deutlich häufigeres vollständiges Absetzen der OCS-Erhaltungstherapie. Mehr als die Hälfte der Patienten, die für eine 100%ige Reduktion ihrer OCS-Dosis infrage kamen, konnten während der 28-wöchigen Behandlung mit Benralizumab OCS komplett absetzen. Zudem erreichte durch die Behandlung mit Benralizumab ein deutlich höherer Patientenanteil eine finale tägliche OCS-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon ($\leq 5,0$ mg). Die klinisch relevante OCS-Dosischwelle wurde mit Benralizumab innerhalb des 28-wöchigen Behandlungszeitraumes schnell und dauerhaft unterschritten und die kumulierte Anzahl von Tagen mit einer OCS-Dosis unter der Cushing-Schwelle im Studienverlauf signifikant erhöht.

Weniger Exazerbationen

Unter Benralizumab erlitten im Vergleich zur zVT deutlich weniger Patienten schwere Exazerbationen (Anteil Patienten ≥ 1 Exazerbation). Studienübergreifende Vorteile bezüglich der Vermeidung dieser schwerwiegenden Krankheitslast belegte außerdem die deutliche Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate und des Risikos im Behandlungszeitraum eine schwere Exazerbation zu erleiden.

Verbesserte Asthmakontrolle

Die Analyse mittels ACQ-5 (gestützt durch ACQ-6) zeigt, dass Patienten unter Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT eine Verbesserung ihrer Asthmakontrolle erreichten. Die erzielte Verbesserung war zum Behandlungsende häufiger klinisch bedeutsam und führte häufiger sogar zu einer dauerhaft guten Asthmakontrolle.

Verbesserte Asthmasymptomatik

Unter Benralizumab wurde im Vergleich zur zVT ein höherer Anteil symptomfreier Tage pro Patient, ein reduzierter Notfallmedikationseinsatz und damit, gemäß Protokoll, ein geringeres Auftreten akuter Asthmasymptome, sowie eine Verbesserung des Asthmasymptom-Scores erreicht.

Nutzendimension Lebensqualität: Vorteile einer Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT

Verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Vergleich zur zVT verbesserte Benralizumab die asthmabezogene Lebensqualität moderat (AQLQ(S)+12, Veränderung zur Baseline). MCID-basierte *Responder*-Analysen zeigen einen numerischen Vorteil für eine Behandlung mit Benralizumab. Die dennoch durch Benralizumab erzielte Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität wird durch die Ergebnisse zum PGIC gestützt. Dabei wurde die Verbesserung des Zustands der Asthmaerkrankung unter Benralizumab zum Behandlungsende häufiger als stark bis sehr stark eingeschätzt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Verträglichkeit: Keine Nachteile einer Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT***Vergleichbare Verträglichkeit***

Studienübergreifend zeigen sich für die Gesamtraten der UE und SUE sowie der UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führten, keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch UE von besonderem Interesse traten nicht vermehrt unter Benralizumab auf. Benralizumab ist somit ebenso verträglich wie die zVT.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zVT erfolgt anhand von drei vergleichenden RCT (ZONDA, SIROCCO, CALIMA) der Evidenzstufe Ib sowie einer Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA). Patientenpopulation, Intervention und Vergleichsarm der mITT-Population (s.o.) sowie patientenrelevante Endpunkte und Studiendauer erlauben eine valide Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der zVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die niedrig bewerteten Verzerrungspotentiale auf Studien- und Endpunktebene belegen die hohe Qualität und Validität der Studien und erhobenen Endpunkte. Es werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* dargestellt.

Eine ganzheitliche Asthmakontrolle setzt sich gemäß GINA-Empfehlung aus zwei wesentlichen Komponenten zusammen: (1) Symptomkontrolle und (2) Minimierung zukünftiger asthabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen. Benralizumab verbessert beide Komponenten deutlich und trägt damit zu einem beträchtlich verbesserten Asthmamanagement bei.

Zusatznutzen aufgrund deutlicher Reduktion der OCS-Dosis

Die Studie ZONDA zeigt, dass Benralizumab einem Großteil der Patienten eine klinisch relevante Reduktion der täglichen OCS-Dosis ermöglicht. 59% der Patienten senkten ihre OCS-Dosis schnell und nachhaltig unter die Cushing-Schwelle von 7,5 mg. Hervorzuheben ist insbesondere, dass mehr als die Hälfte der Benralizumab-Patienten, die für eine 100%ige Reduktion ihrer OCS-Dosis infrage kamen, dieses Ziel im Rahmen der Studie ZONDA tatsächlich erreichen konnten (52% vs. 19%) – d.h. jeder zweite Benralizumab-Patient setzte OCS komplett ab –. Schwerwiegende OCS-assoziierte Nebenwirkungen wie z.B. Sehverlust, Osteoporose oder steroidinduzierter Diabetes können damit weitgehend vermieden werden. Im Hinblick auf die 100%ige OCS-Reduktion wurde unter Benralizumab somit eine in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht. In der Zusammenschau lässt sich für den *Anteil an Patienten mit 100%iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten. Für die weiteren Endpunkte zur *OCS-Dosisreduktion* (vgl. Tabelle 1-8) zeigt Benralizumab eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Dies rechtfertigt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusatznutzen aufgrund deutlicher Verringerung von Exazerbationen

Eine verbesserte Exazerbationskontrolle bedeutet für den Patienten das verminderte Auftreten einer akuten, schwerwiegenden Verschlechterung der ohnehin schweren Asthmasymptomatik. Gleichzeitig gilt das Auftreten von Exazerbationen als wichtigster Risikofaktor für das Auftreten weiterer Exazerbationen und weiterer, mit einer erhöhten Mortalität im Krankheitsverlauf einhergehenden, Risikofaktoren. Daher verringert eine effektive Exazerbationskontrolle zusätzlich zukünftige, asthmabezogene Risiken. Die Ergebnisse zur Reduktion schwerer Exazerbationen zeigen im Vergleich zur zVT einen deutlichen Vorteil von Benralizumab bzgl. des Ziels einer *Add-On*-Erhaltungstherapie eine effektive Exazerbationskontrolle und damit eine Abschwächung schwerwiegender Symptome zu erreichen (bis zu 72% niedrigere jährliche Exazerbationsrate, deutlich geringerer Anteil an Patienten mit ≥ 1 Exazerbation, bis zu 68% reduziertes Risiko für das Erleiden einer Exazerbation). Da der Vorteil von Benralizumab im Hinblick auf die Endpunkte zu *Exazerbationen (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung)* zudem studienübergreifend in vergleichbarem Ausmaß auftrat, leitet sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

Zusatznutzen durch verbesserte Asthmakontrolle

Die Analyse mittels ACQ-5 (gestützt durch ACQ-6) zeigt, dass Patienten unter Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT eine Verbesserung ihrer Asthmakontrolle erreichten. Die erzielte Verbesserung war zum Behandlungsende häufiger klinisch bedeutsam und führte häufiger sogar zu einer dauerhaft guten Asthmakontrolle. Aus diesen Ergebnissen lässt sich aufgrund der Verringerung von teilweise zwar nicht-schwerwiegenden, aber für den Patienten dennoch sehr belastenden alltäglichen Symptomen, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Zusatznutzen durch verbesserte Asthmasymptomatik

Auswertungen der Patiententagebücher zeigen, dass Benralizumab im Vergleich zur zVT relevante Symptome reduziert und damit zum Therapieziel „Aufrechterhaltung/Verbesserung der individuellen Symptomkontrolle“ beiträgt. Für den Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum sowie für die Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline lässt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Zusatznutzen durch verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität

Benralizumab verbesserte im Vergleich zur zVT die asthmabezogene Lebensqualität, gemessen anhand des *AQLQ(S)+12*. Diese Verbesserung wird durch die patientenberichtete Einschätzung der individuellen asthmabezogenen Lebensqualität mittels *PGIC* unterstützt. Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Gutes Verträglichkeitsprofil

Die Ergebnisse für UE, SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten, sind zwischen den Behandlungsgruppen studienübergreifend vergleichbar. Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von UE von besonderem Interesse unter Benralizumab liegen nicht vor. Zusammengefasst sprechen die Daten für ein gutes Verträglichkeitsprofil von Benralizumab. Damit ergibt sich hinsichtlich des Endpunktes *Verträglichkeit* **kein Nachteil**.

Keine spezifischen Effekte in Subgruppen

Die Subgruppenanalysen zeigen keine einheitlichen oder konsistenten, studienübergreifenden Effekte. Spezifische Effekte in Subgruppen lassen sich nicht ableiten.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

Benralizumab zeigt als *Add-On*-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zVT über die betrachteten Nutzendimensionen hinweg eine deutlich bessere Wirksamkeit. Die klinisch relevanten Vorteile von Benralizumab ermöglichen eine höhere Qualität der Symptomkontrolle – gezeigt anhand von Vorteilen bzgl. der Kontrolle schwerer Exazerbationen und (täglicher) Symptome, bspw. erhoben durch den ACQ-5. Darüber hinaus minimiert Benralizumab zukünftige asthmabezogene Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen: Zum einen wird unter Benralizumab eine mit erheblichen Nebenwirkungen assoziierte OCS-Therapie reduziert bzw. sogar komplett vermieden, zum anderen wird eine deutlich verbesserte Exazerbationskontrolle erreicht, welche das Risiko für weitere Exazerbationen deutlich reduziert. Damit werden beide Therapieziele der ganzheitlichen Asthmakontrolle wirkungsvoll adressiert. Zusätzlich ist hervorzuheben, dass Benralizumab gut verträglich ist und keine Hinweise auf ein erhöhtes UE-Risiko vorliegen.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der erheblichen Beeinträchtigung des täglichen Lebens der betroffenen Patienten, ist in der Gesamtschau für Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zVT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festzustellen (Tabelle 1-8). Benralizumab trägt bei Patienten mit schwerem eosinophilem – und trotz intensivierter inhalativer Therapie immer noch – unzureichend kontrolliertem Asthma sowohl durch eine effektive Symptomkontrolle als auch durch eine Minimierung asthmabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen dazu bei, eine ganzheitliche Asthmakontrolle zu erreichen und ermöglicht dadurch ein gutes Asthmamanagement.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß zugelassenem AWG umfasst die Zielpopulation von Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die trotz Therapie mit hochdosierten ICS und LABA keine ausreichende Asthmakontrolle erreichen. Somit grenzt die im AWG festgelegte medikamentöse Basistherapie (HD ICS/LABA) die Population der Patienten auf schwere Asthmapatienten ein. Diese Patienten leiden trotz der intensivierten Erhaltungstherapie immer noch häufig unter schweren Symptomen der Asthmaerkrankung, wie z.B. Luftnot, schwerem Husten, Keuchen und Engegefühl in der Brust, bis hin zu akuten Asthmaexazerbationen, d.h. plötzlichen Verschlechterungen der ohnehin schon schweren Symptomatik. In der Regel erfolgt in diesen Fällen eine weitere Anpassung der bestehenden Therapie, wie bspw. die Initiierung einer zusätzlichen inhalativen Komponente mit LAMA (Tiotropium) und/oder eine Therapie mit OCS. In der Versorgungsrealität wird Benralizumab aufgrund der etablierten Behandlungsschemata innerhalb der Zielpopulation insbesondere für die Patienten infrage kommen, bei denen eine inhalative Therapie mit HD ICS, LABA und ggf. Tiotropium ausgeschöpft ist oder die bereits regelmäßig mit OCS behandelt werden müssen. Die zuletzt aktualisierte deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma unterstützt den Ansatz, dass vor der Initiierung eines Biologikums ein Therapieversuch mit Tiotropium angestrebt werden sollte.

Wegen der zentralen Bedeutung der Eosinophilen für die Pathogenese der Erkrankung ist eine zielgerichtete Inaktivierung dieser Immunzellen für den Therapieerfolg entscheidend. Aufgrund des anti-entzündlichen, spezifisch auf die Eosinophilendepletion abzielenden, Wirkmechanismus trägt Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie, sowohl zu einer verbesserten Symptomkontrolle, als auch zu einer Minimierung asthmarelevanter Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen und damit zu einer ganzheitlichen Asthmakontrolle bei.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Im Vergleich zu leicht/moderat erkrankten Asthmapatienten, besteht bei Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma, insbesondere bei Vorliegen des eosinophilen Phänotyps, ein hoher therapeutischer Bedarf an hochwirksamen und gut verträglichen Therapien. Dieser Bedarf begründet sich durch die in dieser Population auftretenden und den einzelnen Patienten direkt betreffenden Folgen einer (1) fehlenden Symptomkontrolle oder (2) unzureichenden Minimierung von zukünftigen asthmabezogenen Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen. Patienten, die zur Zielpopulation von Benralizumab gehören, weisen mindestens eine der beiden Komponenten einer unzureichenden Asthmakontrolle auf. Der Alltag dieser Patienten wird häufig von schweren Symptomen der Asthmaerkrankung bestimmt, wobei Episoden von Luftnot, schwerem Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust bis zu Erstickungsangst meist unvorhersehbar auftreten. Schwerwiegende Auswirkungen fehlender Symptomkontrolle sind Exazerbationen, d.h. plötzliche Verschlechterungen der ohnehin schon schweren Symptomatik. Für viele Patienten ist zur – evtl. sogar nur teilweise erreichten – Symptomkontrolle eine OCS-Therapie notwendig, die mit erheblichen medikamentenassozierten Nebenwirkungen, wie z.B. Sehverlust, Osteoporose und steroidinduziertem Diabetes, einhergeht. Bei diesen Patienten steht daher die Reduktion bzw. Vermeidung von OCS, bei Erhaltung/Verbesserung des Zustandes der individuellen Symptomkontrolle, im Zentrum der Empfehlungen für eine Deeskalation der Asthmaerhaltungstherapie.

Daher besteht für die Patienten der Zielpopulation ein hoher medizinischer Bedarf an Therapieoptionen, die einerseits eine Symptomkontrolle und andererseits die Minimierung zukünftiger asthmabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen ermöglichen.

Mit seinem zielgerichteten anti-entzündlichen Wirkansatz deckt Benralizumab den therapeutischen Bedarf in der Zielpopulation, da beide Komponenten einer ganzheitlichen Asthmakontrolle adressiert werden: Im Vergleich zur zVT treten bspw. unter Benralizumab

- schwere Asthmaexazerbationen wesentlich seltener auf (u.a. Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um bis zu 72%),
- werden tägliche Asthmasymptome bedeutsam reduziert und
- kann bei 52% der Patienten, die auf eine OCS-Erhaltungstherapie angewiesen sind, ein komplettes Absetzen (100%ige Reduktion im Patientenpool mit OCS-Dosis $\leq 12,5$ mg zur Baseline) der OCS-Therapie und damit die weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden medikamentenassozierten Nebenwirkungen ermöglicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein vergleichbares Ausmaß der OCS-Dosisreduktion, wie die durch Benralizumab erreichte 100%ige Reduktion, konnte bisher in Studien zu anderen Wirkstoffen im AWG nicht gezeigt werden.

Die Therapie mit Benralizumab ist dabei genauso gut verträglich wie die zVT.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist	6.831 [6.684; 6.982] - 79.688 [77.965; 81.439]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist	Gesamte Zielpopulation	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	6.831 [6.684; 6.982] - 79.688 [77.965; 81.439]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist	Min.:	
		19.488,96	133.129.085,76
		Max.:	
		22.737,12	1.811.875.618,56

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
133.129.085,76 - 1.811.875.618,56

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist	Gesamte Zielpopulation	Min.:	
			19.488,96	133.129.085,76
			Max.:	
			22.737,12	1.811.875.618,56
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
133.129.085,76 - 1.811.875.618,56

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten- gruppe	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung					
A	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist	Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (HD ICS)^b				
		Beclometason	Gesamte Zielpopulation	Min.:		
				124,10	847.727,10	
		Budesonid		Max.:		
				248,20	19.778.561,60	
		Ciclesonid		Min.:		
				208,05	1.421.189,55	
		Fluticason		Max.:		
				226,30	18.033.394,40	
		Mometason		Min.:		
				240,90	1.645.587,90	
				Max.:		
				321,2	25.595.785,60	
				Min.:		
				277,40	1.894.919,40	
				Max.:		
481,80	38.393.678,40					
		240,90	Min.:			
			1.645.587,90			
			Max.:			
			19.196.839,20			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten- gruppe	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung				
		Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)^b			
		Bambuterol		Min.:	
				197,10	1.346.390,10
		Clenbuterol		Max.:	
				394,20	31.413.009,60
		Formoterol		Min.:	
				116,80	797.860,80
		Salmeterol		Max.:	
				233,60	18.615.116,80
				Min.:	
				299,30	2.044.518,30
				Max.:	
				598,60	47.701.236,80
				Min.:	
				343,10	2.343.716,10
				Max.:	
				686,20	54.681.905,60
		Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)^b			
		Beclometason Formoterol		Min.:	
				1.040,25	7.105.947,75
		Budesonid Formoterol		Max.:	
				1.387	110.527.256,00
		Fluticason Formoterol		Min.:	
				1.040,25	7.105.947,75
				Max.:	
				1.387	110.527.256,00
				Min.:	
				536,55	3.665.173,05
				Max.:	
				715,40	57.008.795,20

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten- gruppe	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung				
		Fluticason Salmeterol		Min.: 427,05	2.917.178,55
		Fluticason Vilanterol		Min.: 525,60	Min.: 3.590.373,60
				Max.: 489,10	38.975.400,80
					Max.: 41.884.012,80
Orale Kortikosteroide (OCS)^b					
		Prednisolon		Min.: 47,45	324.130,95
		Prednison		Min.: 51,10	349.064,10
				Max.: 102,20	8.144.113,60
					Max.: 9.307.558,40
Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)					
		Tiotropium		671,60	Min.: 4.587.699,60
					Max.: 53.518.460,80
Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)					
		Omalizumab		Min.: 3.222,83	22.015.151,73
				Max.: 47.531,40	3.787.682.203,20
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Ausgehend vom Festbetrag (FB) wurde bei FB-Arzneimitteln ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis (§ 130a Abs. 3b SGB V) abgezogen. In der Versorgungsrealität fällt für die meisten genannten FB-Arzneimittel dieser Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel laut Lauer-Taxe jedoch nicht an. Daher sind in diesen Fällen höhere Jahrestherapiekosten aus GKV-Perspektive zu erwarten.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Ausführliche Informationen bezüglich der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der FI und GI von Fasenra[®] zu entnehmen.

Fasenra[®] sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem Asthma haben.

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion, die ersten drei Dosen in einem Abstand von vier Wochen und anschließend alle acht Wochen. Wenn eine Injektion am geplanten Termin versäumt wird, sollte die Anwendung schnellstmöglich gemäß Dosierungsschema fortgesetzt werden; es darf keine doppelte Dosis angewendet werden.

Fasenra[®] ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung, dem Ausmaß der Exazerbationskontrolle und der Anzahl der Eosinophilen im Blut sollte mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten, sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.

Fasenra[®] wird als subkutane Injektion vom medizinischen Fachpersonal verabreicht. Das Arzneimittel sollte in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch injiziert werden. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Fasenra[®] sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthmaexazerbationen angewendet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert bleibt oder sich verschlimmert.

Ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden wird nach Beginn der Therapie mit Fasenra[®] nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroiddosen sollte, sofern angemessen, stufenweise und unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach der Anwendung von Fasenra® sind Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, papulöse Urtikaria, Hautausschlag) aufgetreten. Diese Reaktionen treten in der Regel innerhalb von Stunden nach der Anwendung auf, in einigen Fällen kam es jedoch zu einem verzögerten Eintritt (z.B. nach Tagen). Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Fasenra® abgesetzt werden.

Patienten mit einer bestehenden Helmintheninfektion sollten vor Beginn der Therapie mit Fasenra® diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patienten infizieren, während sie eine Behandlung mit Fasenra® erhalten und nicht auf eine anti-helminthische Behandlung ansprechen, sollte die Behandlung mit Fasenra® abgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Eine Anwendung von Fasenra® sollte während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden. Die Anwendung bei schwangeren Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Es ist nicht bekannt, ob Benralizumab oder seine Metaboliten beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Fasenra® unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU-RMP beschrieben. Im Rahmen des EU-Zulassungsprozesses kam der CHMP zu dem Schluss, dass für Fasenra® keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig sind, die über die Hinweise in der FI und GI hinausgehen.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Es ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.