

**Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025**

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Benralizumab (Fasenra®)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.07.2026

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                   | Seite    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                  | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                 | <b>4</b> |
| 1.1 Administrative Informationen.....                                                                             | 8        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                                                                     | 9        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....                                           | 10       |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....                                                                          | 12       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....                                                        | 14       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 24       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                             | 28       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                     | 30       |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....                                                                                                               | 8     |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                                                          | 8     |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                          | 9     |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                                                                                                             | 10    |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                       | 11    |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                                  | 12    |
| Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte bis zum Ende der DB-Phase (Woche 24) der Studie NATRON .....                                                         | 15    |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                   | 21    |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                  | 26    |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 27    |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                                     | 28    |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                  | 29    |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abs              | Absatz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| AEC              | Absolute Eosinophil Count                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ANCOVA           | Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| AR               | Annualisierte Rate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ASK              | Arzneistoffkatalog                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| AWG              | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 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.                                                                                                |
| CMH              | Cochran-Mantel-Haenszel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| CSM              | Continuous Score Method                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| DB               | doppelblind                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| EGPA             | Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| EPAR             | European Public Assessment Report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EU               | Europäische Union                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 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. |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Abkürzung</b>               | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 |
| GKV                            | Gesetzliche Krankenversicherung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| GmbH                           | Gesellschaft mit beschränkter Haftung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| HE-N                           | Klonale / neoplastische Hypereosinophilie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| HES                            | Hypereosinophiles Syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| HES-L                          | Lymphozytäres HES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| HES-I                          | Idiopathisches HES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| HR                             | Hazard Ratio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ICD                            | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ICH                            | International Council of Harmonization Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ID                             | Identification                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| KG                             | Körpergewicht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| kg                             | Kilogramm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| KI                             | Konfidenzintervall                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| LR                             | Logistische Regression                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| LS-MW                          | Least Square-Mittelwert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| LS-MWD                         | Least Square-Mittelwertdifferenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| MCS                            | psychischer Summenscore (Mental Component Summary)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| mg                             | Milligramm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| mind.                          | mindestens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| MWD                            | Mittelwertdifferenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| N                              | Anzahl der Studienteilnehmer:innen im Analyse Set                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| n                              | Anzahl der Studienteilnehmer:innen im Analyse Set                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| n.b.                           | Nicht berechnet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| OLE-Phase                      | Offene Verlängerungsphase (Open Label Extension Phase)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| OR                             | Odds Ratio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| PCS                            | physischer Summenscore (Physical Component Summary)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Abkürzung</b>          | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PGI-C                     | Patient Global Impression of Change                                                                                                                                                 |
| PGI-S                     | Patient Global Impression of Severity                                                                                                                                               |
| PZN                       | Pharmazentralnummer                                                                                                                                                                 |
| RR                        | Risk Ratio                                                                                                                                                                          |
| SD                        | Standardabweichung (Standard Deviation)                                                                                                                                             |
| SF                        | Short Form                                                                                                                                                                          |
| SF                        | Short Form                                                                                                                                                                          |
| SF-36v2                   | Short Form-36 Version 2                                                                                                                                                             |
| SGB                       | Sozialgesetzbuch                                                                                                                                                                    |
| SUE                       | Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis                                                                                                                                              |
| TP1                       | Teilpopulation 1                                                                                                                                                                    |
| TP2                       | Teilpopulation 2                                                                                                                                                                    |
| UE                        | Unerwünschtes Ereignis                                                                                                                                                              |
| 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                                                                                                                                                                              |
| z. B.                     | zum Beispiel                                                                                                                                                                        |
| 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 gegebenenfalls 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis 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.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

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

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|                                                                         |                                |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>                          | AstraZeneca GmbH               |
| <b>Anschrift:</b>                                                       | Friesenweg 26<br>22763 Hamburg |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|                                                                         |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>                          | AstraZeneca AB                   |
| <b>Anschrift:</b>                                                       | SE-151 85 Södertälje<br>Schweden |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                  |

## 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                                                                         |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>                                                       | Benralizumab                             |
| <b>Handelsname:</b>                                                     | Fasenra®                                 |
| <b>ATC-Code:</b>                                                        | R03DX10                                  |
| <b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>                                  | 42479                                    |
| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>                                        | 13475325<br>15530910                     |
| <b>ICD-10-GM-Code</b>                                                   | D47.5<br>D72.1                           |
| <b>Alpha-ID</b>                                                         | I116214<br>I127509<br>I127511<br>I112010 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                          |

### 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 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)                                                                                                                                                                                                                                                     | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Fasenra ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten 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 (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1) <sup>b</sup> . | 03.07.2026                    | A                                 |
| <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut von Abschnitt 4.2 und 5.1 kann der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra<sup>®</sup>) entnommen werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>                                                                                   |                               |                                   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)</b>                                                                                                                                                                             | <b>Datum der Zulassungserteilung</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Fasenra ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1) <sup>a</sup> . | 08.01.2018                           |
| Fasenra ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (siehe Abschnitt 5.1) <sup>a</sup> .                                                                                 | 24.10.2024                           |
| a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra <sup>®</sup> ) entnommen werden.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                  |                                      |

## 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 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b,c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kurzbezeichnung                                                                                                                                                                                |                                                                |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <u>Teilpopulation 1:</u><br><b>Erwachsene Patient:innen</b><br>(≥ 18 Jahre) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache                   | Mepolizumab <sup>d</sup>                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <u>Teilpopulation 2:</u><br><b>Jugendliche Patient:innen</b><br>(12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache | Individualisierte Therapie <sup>e</sup>                        |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> <p>c: AstraZeneca folgt der vom G-BA festgelegten zVT sinngemäß und führt dies im Abschnitt 3.1.2 weiter aus.</p> <p>d: Mepolizumab ist bei HES-Patient:innen wie Benralizumab als <i>Add-on</i>-Therapie (Zusatzbehandlung) zugelassen.</p> <p>e: Im Beratungsantrag vom 25.09.2019 (Vorgangsnummer: 2019-B-174) wurde die zVT als „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bezeichnet; der G-BA führt diese Benennung seit Januar 2025 unter dem Begriff „individualisierte Therapie“.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                                                                                                                                                |                                                                |

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Zur Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) von Benralizumab erfolgten zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). 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. Das zweite Beratungsgespräch erfolgte am 26.09.2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-168) nach der Zulassung von Mepolizumab für die Indikation des hypereosinophilen Syndroms (HES).

### **Teilpopulation 1**

Im Rahmen des zweiten Beratungsgesprächs wurde unter Berücksichtigung des aktuellen Therapiestandards und des zugrunde gelegten Anwendungsgebiets (AWG) („Benralizumab ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache“) Mepolizumab als zVT für die erwachsenen Patient:innen ( $\geq 18$  Jahre, Teilpopulation 1 [TP1]) festgelegt.

### **Teilpopulation 2**

Abweichend von TP1 wird für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, Teilpopulation 2 [TP2]) das erste Beratungsgespräch vom 25.09.2019 (Vorgangsnummer: 2019-B-174) zugrunde gelegt, da diese Altersgruppe in das dort zugrunde gelegten AWG eingeschlossen und somit Bestandteil der zVT-Bestimmung war. In dem Beratungsgespräch im Jahr 2019 legte der G-BA als zVT eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ fest. Die ursprüngliche Benennung der „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ wird in der aktuellen Terminologie des G-BA inzwischen als „individualisierte Therapie“ bezeichnet. Die im Jahr 2019 festgelegte zVT für die Altersgruppe von 12–17 Jahren bleibt für das jetzige Nutzenbewertungsverfahren maßgeblich, da keine zugelassenen Therapieoptionen für jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) existieren. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass die herangezogene Onkopedia-Leitlinie zur Eosinophilie, welche die einzig klinisch relevante und regelmäßig aktualisierte Leitlinie im AWG ist, keine gesonderten, altersgruppenspezifischen Therapieoptionen für Jugendliche beschreibt. Vielmehr wird die Basistherapie auch für jugendliche Patient:innen als Bestandteil des Therapiestandards in der Behandlung des HES herangezogen.

## 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)*

Für Benralizumab als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten 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 liegt die pivotale NATRON-Studie vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit im vorliegenden AWG untersucht wird. Die NATRON-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, 24-wöchige, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-III-Studie mit anschließender offener Verlängerungsphase (Open Label Extension, OLE-Phase).

Aufgrund des placebokontrollierten Studiendesign entspricht der Studienkomparator der NATRON-Studie für die erwachsene Population ( $\geq 18$  Jahre, TP1) nicht der vom G-BA im AWG festgelegten zVT Mepolizumab. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT ist daher formal nicht ableitbar. Auch ein indirekter Vergleich wurde aufgrund wesentlicher Unterschiede im Studiendesign und in den Patientencharakteristika als nicht sachgerecht eingestuft. Die Ergebnisse der NATRON-Studie unterstreichen jedoch das Potenzial von Benralizumab als neue zielgerichtete Therapieoption im vorliegenden AWG und ermöglichen eine Einordnung der medizinischen Vorteile des Wirkmechanismus im Versorgungskontext, auch wenn für die erwachsene Population ( $\geq 18$  Jahre, TP1) formal keine Daten für die Ableitung des Zusatznutzen gegenüber der zVT vorliegen.

Für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) entspricht die NATRON-Studie hingegen der vom G-BA festgelegten zVT in Form einer individualisierten Therapie. Die Studie wird daher als relevant für die Nutzenbewertung angesehen und zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen. Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patient:innen in dieser Teilpopulation ist jedoch kein belastbarer direkter Vergleich möglich, sodass eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise entfällt. 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 ( $\geq 18$  Jahre, TP1) auf jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2). Dieser Evidenztransfer wurde im Rahmen der Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ausdrücklich akzeptiert und die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg auf Basis der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorliegenden Evidenz als hinreichend belegt angesehen. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte bis zum Ende der DB-Phase (Woche 24) der Studie NATRON

| Endpunkt                                                                                    | Benralizumab<br>(N = 67)                             | Placebo<br>(N = 66)                                  | Benralizumab vs. Placebo                          |                       |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|
|                                                                                             | n (%)                                                |                                                      | Effekt-<br>schätzer<br>[95 %-KI]                  | p-Wert                | Hedges' g<br>[95 %-KI] |
| Mortalität                                                                                  |                                                      |                                                      |                                                   |                       |                        |
| Todesfälle wurden im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit adressiert.                      |                                                      |                                                      |                                                   |                       |                        |
| Morbidität                                                                                  |                                                      |                                                      |                                                   |                       |                        |
| HES-Schübe                                                                                  |                                                      |                                                      |                                                   |                       |                        |
| Zeit bis zum<br>ersten HES-Schub                                                            | 13 (19,4)<br>Median [95%-KI]<br>n.b. [n.b.; n.b.]    | 28 (42,4)<br>Median [95%-KI]<br>n.b. [20,86; n. b.]  | HR <sup>a</sup> : 0,35<br>[0,18; 0,69]            | 0,0024 <sup>b</sup>   | n.b.                   |
| Anteil<br>Patient:innen mit<br>≥ 1 HES-Schub                                                | 15 (22,4)                                            | 30 (45,5)                                            | RR <sup>c</sup> : 0,48<br>[0,29; 0,80]            | 0,003 <sup>c</sup>    | n.b.                   |
| Annualisierte Rate<br>der HES-Schübe<br>pro Patientenjahr                                   | 13 <sup>d</sup><br>AR [95 %-KI]<br>0,41 [0,24; 0,71] | 36 <sup>d</sup><br>AR [95 %-KI]<br>1,23 [0,88; 1,72] | Rate Ratio <sup>e</sup> :<br>0,34<br>[0,18; 0,63] | < 0,001 <sup>c</sup>  | n.b.                   |
| Hämatologisches Rezidiv (AEC ≥ 1.000 Zellen/μL)                                             |                                                      |                                                      |                                                   |                       |                        |
| Zeit bis zum<br>ersten Rezidiv                                                              | 5 (7,5)<br>Median [95 %-KI]<br>n.b. [n.b.; n.b.]     | 39 (59,1)<br>Median [95 %-KI]<br>9,6 [4,86; n.b.]    | HR <sup>a</sup> : 0,08<br>[0,03; 0,20]            | < 0,0001 <sup>b</sup> | n.b.                   |
| Anteil der<br>Patient:innen mit<br>Rezidiv                                                  | 6 (9,0)                                              | 42 (63,6)                                            | RR <sup>c</sup> : 0,14<br>[0,07; 0,31]            | < 0,0001 <sup>c</sup> | n.b.                   |
| Anhaltender AEC < 500 Zellen/μL                                                             |                                                      |                                                      |                                                   |                       |                        |
| Anteil der<br>Patient:innen, die<br>einen AEC<br>< 500 Zellen/μL<br>halten                  | 61 (91,0)                                            | 8 (12,1)                                             | RR <sup>c</sup> : 7,61<br>[3,93; 14,74]           | < 0,0001 <sup>c</sup> | n.b.                   |
| Kortikosteroidbedarf                                                                        |                                                      |                                                      |                                                   |                       |                        |
| Anteil der<br>Patient:innen, die<br>eine Erhöhung der<br>Kortikosteroid-<br>dosis benötigen | 17 (25,4)                                            | 32 (48,5)                                            | RR <sup>c</sup> : 0,51<br>[0,32; 0,83]            | 0,005 <sup>c</sup>    | n.b.                   |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                                                                 | Benralizumab<br>(N = 67)                                 | Placebo<br>(N = 66)                                        | Benralizumab vs. Placebo                            |                           |                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                                                                          | n (%)                                                    |                                                            | Effekt-<br>schätzer<br>[95 %-KI]                    | p-Wert                    | Hedges' g<br>[95 %-KI]                          |
| Veränderung des kumulativen Kortikosteroidbedarf zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline                   |                                                          |                                                            |                                                     |                           |                                                 |
| Kumulativer Kortikosteroid-<br>bedarf in mg                                                              | 67 (100)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>876,3<br>[645,0; 1.107,5] | 66 (100)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>1.221,2<br>[986,7; 1.455,7] | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>-344,93<br>[-637,6; -52,3] | <b>0,0213<sup>f</sup></b> | n.b.                                            |
| PROMIS Fatigue SF-7a                                                                                     |                                                          |                                                            |                                                     |                           |                                                 |
| Veränderung des Fatigue-Scores zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline                                     |                                                          |                                                            |                                                     |                           |                                                 |
| Veränderung des<br>Fatigue-Scores                                                                        | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>-8,6 [-10,6; -6,6]       | 59 (89,4)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>-3,9 [-6,0; -1,8]          | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>-4,72<br>[-7,6; -1,8]      | <b>0,0017<sup>f</sup></b> | <b>-0,57<br/>[-0,93;<br/>-0,21]<sup>g</sup></b> |
| Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des Fatigue-Scores zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline |                                                          |                                                            |                                                     |                           |                                                 |
| Verbesserung um<br>≥ 6 Punkte                                                                            | 33 (49,3)                                                | 22 (33,3)                                                  | RR <sup>h</sup> : 1,48<br>[0,97; 2,25]              | 0,0623 <sup>i</sup>       | n.b.                                            |
| Verbesserung um<br>≥ 10 Punkte                                                                           | 26 (38,8)                                                | 13 (19,7)                                                  | RR <sup>h</sup> : 1,97<br>[1,11; 3,49]              | <b>0,0155<sup>i</sup></b> | n.b.                                            |
| Verbesserung um<br>≥ 13 Punkte                                                                           | 21 (31,3)                                                | 7 (10,6)                                                   | RR <sup>h</sup> : 2,96<br>[1,35; 6,48]              | <b>0,0034<sup>i</sup></b> | n.b.                                            |
| PGI-S                                                                                                    |                                                          |                                                            |                                                     |                           |                                                 |
| PGI-S zu Woche 24                                                                                        |                                                          |                                                            |                                                     |                           |                                                 |
| n                                                                                                        | 64                                                       | 59                                                         | n.b.                                                | n.b.                      | n.b.                                            |
| Keine Symptome                                                                                           | 17 (26,6)                                                | 11 (18,6)                                                  | RR <sup>h</sup> : 1,42<br>[0,73; 2,79]              | 0,2954 <sup>i</sup>       | n.b.                                            |
| Sehr milde<br>Symptome                                                                                   | 17 (26,6)                                                | 16 (27,1)                                                  | RR <sup>h</sup> : 0,98<br>[0,55; 1,76]              | 0,9446 <sup>i</sup>       | n.b.                                            |
| Milde Symptome                                                                                           | 13 (20,3)                                                | 14 (23,7)                                                  | RR <sup>h</sup> : 0,86<br>[0,44; 1,67]              | 0,6474 <sup>i</sup>       | n.b.                                            |
| Moderate<br>Symptome                                                                                     | 13 (20,3)                                                | 12 (20,3)                                                  | RR <sup>h</sup> : 1,00<br>[0,50; 2,01]              | 0,9971 <sup>i</sup>       | n.b.                                            |
| Schwere Symptome                                                                                         | 4 (6,3)                                                  | 6 (10,2)                                                   | RR <sup>h</sup> : 0,61<br>[0,18; 2,07]              | 0,4268 <sup>i</sup>       | n.b.                                            |
| Sehr schwere<br>Symptome                                                                                 | 0                                                        | 0                                                          | n.b.                                                | n.b.                      | n.b.                                            |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                                                        | Benralizumab<br>(N = 67)               | Placebo<br>(N = 66)                    | Benralizumab vs. Placebo               |                           |                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                 | n (%)                                  |                                        | Effekt-<br>schätzer<br>[95 %-KI]       | p-Wert                    | Hedges' g<br>[95 %-KI]                 |
| PGI-C                                                                                           |                                        |                                        |                                        |                           |                                        |
| PGI-C zu Woche 24                                                                               |                                        |                                        |                                        |                           |                                        |
| n                                                                                               | 64                                     | 58                                     | n.b.                                   | n.b.                      | n.b.                                   |
| Viel besser                                                                                     | 27 (42,2)                              | 14 (24,1)                              | RR <sup>h</sup> : 1,75<br>[1,02; 3,00] | <b>0,0351<sup>i</sup></b> | n.b.                                   |
| Deutlich besser                                                                                 | 12 (18,8)                              | 6 (10,3)                               | RR <sup>h</sup> : 1,81<br>[0,73; 4,52] | 0,1911 <sup>i</sup>       | n.b.                                   |
| Etwas besser                                                                                    | 13 (20,3)                              | 8 (13,8)                               | RR <sup>h</sup> : 1,47<br>[0,66; 3,30] | 0,3408 <sup>i</sup>       | n.b.                                   |
| Keine<br>Veränderung                                                                            | 9 (14,1)                               | 22 (37,9)                              | RR <sup>h</sup> : 0,37<br>[0,19; 0,74] | <b>0,0025<sup>i</sup></b> | n.b.                                   |
| Etwas schlechter                                                                                | 0                                      | 6 (10,3)                               | RR <sup>h</sup> : 0,07<br>[0,00; 1,21] | <b>0,0135<sup>i</sup></b> | n.b.                                   |
| Deutlich schlechter                                                                             | 3 (4,7)                                | 2 (3,4)                                | RR <sup>h</sup> : 1,36<br>[0,24; 7,85] | 0,7303 <sup>i</sup>       | n.b.                                   |
| Viel schlechter                                                                                 | 0                                      | 0                                      | n.b.                                   | n.b.                      | n.b.                                   |
| Gesamt PGI-C zu Woche 24                                                                        |                                        |                                        |                                        |                           |                                        |
| n                                                                                               | 64                                     | 58                                     | n.b.                                   | n.b.                      | n.b.                                   |
| Jegliche<br>Verbesserung<br>(etwas<br>besser/deutlich<br>besser/viel besser)                    | 52 (81,2)                              | 28 (48,3)                              | RR <sup>h</sup> : 1,68<br>[1,26; 2,25] | <b>0,0001<sup>i</sup></b> | n.b.                                   |
| Jegliche<br>Verschlechterung<br>(etwas<br>schlechter/deutlich<br>schlechter/viel<br>schlechter) | 3 (4,7)                                | 8 (13,8)                               | RR <sup>h</sup> : 0,34<br>[0,09; 1,22] | 0,0795 <sup>i</sup>       | n.b.                                   |
| HES-Symptom-Fragebogen                                                                          |                                        |                                        |                                        |                           |                                        |
| Veränderung der<br>HES-Symptome zu<br>Woche 24 im<br>Vergleich zur<br>Baseline                  | 64 (95,5)<br>MWD (SD)<br>-29,2 (39,32) | 58 (87,8)<br>MWD (SD)<br>-22,4 (37,34) | Differenz:<br>-6,80<br>[20,35; 6,75]   | 0,3253                    | -0,18<br>[-0,53;<br>0,18] <sup>g</sup> |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                    | Benralizumab<br>(N = 67)                        | Placebo<br>(N = 66)                             | Benralizumab vs. Placebo                     |                           |                                                          |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                             | n (%)                                           |                                                 | Effekt-<br>schätzer<br>[95 %-KI]             | p-Wert                    | Hedges' g<br>[95 %-KI]                                   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                          |                                                 |                                                 |                                              |                           |                                                          |
| SF-36v2                                                     |                                                 |                                                 |                                              |                           |                                                          |
| Veränderung zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline           |                                                 |                                                 |                                              |                           |                                                          |
| PCS                                                         | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>6,7 [4,9; 8,5]  | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>2,2 [0,3; 4,0]  | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>4,54<br>[1,9; 7,1]  | <b>0,0008<sup>f</sup></b> | <b>0,61</b><br><b>[0,25;</b><br><b>0,98]<sup>g</sup></b> |
| MCS                                                         | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>5,3 [3,2; 7,3]  | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>2,7 [0,5; 4,8]  | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>2,60<br>[-0,4; 5,6] | 0,0852 <sup>f</sup>       | 0,31<br>[-0,05;<br>0,67] <sup>g</sup>                    |
| Körperliche Funktionsfähigkeit                              | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>4,6 [2,9; 6,3]  | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>0,2 [-1,5; 1,9] | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>4,40<br>[2,0; 6,8]  | <b>0,0004<sup>f</sup></b> | <b>0,65</b><br><b>[0,28;</b><br><b>1,01]<sup>g</sup></b> |
| Körperliche Rollenfunktion                                  | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>7,8 [5,8; 9,8]  | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>2,8 [0,7; 4,8]  | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>5,02<br>[2,1; 7,9]  | <b>0,0008<sup>f</sup></b> | <b>0,62</b><br><b>[0,25;</b><br><b>0,98]<sup>g</sup></b> |
| Körperliche Schmerzen                                       | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>7,0 [4,9; 9,1]  | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>3,5 [1,2; 5,7]  | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>3,54<br>[0,5; 6,6]  | <b>0,0238<sup>f</sup></b> | 0,40<br>[0,04;<br>0,76] <sup>g</sup>                     |
| Allgemeiner Gesundheitszustand                              | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>6,3 [4,4; 8,2]  | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>2,6 [0,6; 4,6]  | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>3,71<br>[0,9; 6,5]  | <b>0,0093<sup>f</sup></b> | 0,47<br>[0,11;<br>0,83] <sup>g</sup>                     |
| Vitalität                                                   | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>7,9 [5,8; 10,0] | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>3,4 [1,2; 5,6]  | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>4,48<br>[1,4; 7,5]  | <b>0,0043<sup>f</sup></b> | 0,52<br>[0,16;<br>0,88] <sup>g</sup>                     |
| Soziale Funktionsfähigkeit                                  | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>7,3 [5,4; 9,2]  | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>4,5 [2,5; 6,5]  | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>2,78<br>[0,0; 5,5]  | <b>0,0479<sup>f</sup></b> | 0,36<br>[0,00;<br>0,72] <sup>g</sup>                     |
| Emotionale Rollenfunktion                                   | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>4,7 [2,4; 7,0]  | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>1,4 [-1,0; 3,8] | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>3,32<br>[-0,1; 6,7] | 0,0535 <sup>f</sup>       | 0,35<br>[-0,01;<br>0,71] <sup>g</sup>                    |
| Psychische Gesundheit                                       | 64 (95,5)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>4,5 [2,5; 6,6]  | 58 (87,9)<br>LS-MW [95 %-KI]<br>1,7 [-0,5; 3,9] | LS-MWD <sup>f</sup> :<br>2,83<br>[-0,2; 5,8] | 0,0629 <sup>f</sup>       | 0,33<br>[-0,03;<br>0,69] <sup>g</sup>                    |
| Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung zu Woche 24 |                                                 |                                                 |                                              |                           |                                                          |
| PCS Verbesserung um ≥ 3,4 Punkte                            | 37 (55,2)                                       | 25 (37,9)                                       | OR <sup>i</sup> : 3,21<br>[1,30; 7,91]       | <b>0,0112<sup>j</sup></b> | n.b.                                                     |
|                                                             |                                                 |                                                 | RR <sup>h</sup> : 1,46<br>[1,00; 2,12]       | <b>0,0450<sup>i</sup></b> |                                                          |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                                                             | Benralizumab<br>(N = 67) | Placebo<br>(N = 66) | Benralizumab vs. Placebo                |                           |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------------|---------------------------|------------------------|
|                                                                                                      | n (%)                    |                     | Effekt-<br>schätzer<br>[95 %-KI]        | p-Wert                    | Hedges' g<br>[95 %-KI] |
| MCS Verbesserung<br>um $\geq 4,6$ Punkte                                                             | 30 (44,8)                | 20 (30,3)           | OR <sup>j</sup> : 1,85<br>[0,78; 4,36]  | 0,1624 <sup>j</sup>       | n.b.                   |
|                                                                                                      |                          |                     | RR <sup>h</sup> : 1,48<br>[0,94; 2,32]  | 0,0849 <sup>i</sup>       |                        |
| Körperliche<br>Funktionsfähigkeit<br>Verbesserung um<br>$\geq 4,3$ Punkte                            | 19 (28,4)                | 15 (22,7)           | OR <sup>j</sup> : 1,47<br>[0,56; 3,81]  | 0,4310 <sup>j</sup>       | n.b.                   |
|                                                                                                      |                          |                     | RR <sup>h</sup> : 1,25<br>[0,69; 2,24]  | 0,4567 <sup>i</sup>       |                        |
| <b>Körperliche<br/>Rollenfunktion<br/>Verbesserung um<br/><math>\geq 3,4</math> Punkte</b>           | 38 (56,7)                | 25 (36,9)           | OR <sup>j</sup> : 3,31<br>[1,34; 8,13]  | <b>0,0092<sup>j</sup></b> | n.b.                   |
|                                                                                                      |                          |                     | RR <sup>h</sup> : 1,50<br>[1,03; 2,17]  | <b>0,0296<sup>i</sup></b> |                        |
| Körperliche<br>Schmerzen<br>Verbesserung um<br>$\geq 6,2$ Punkte                                     | 30 (44,8)                | 23 (34,8)           | OR <sup>j</sup> : 1,86<br>[0,76; 4,56]  | 0,1725 <sup>j</sup>       | n.b.                   |
|                                                                                                      |                          |                     | RR <sup>h</sup> : 1,28<br>[0,84; 1,96]  | 0,2423 <sup>i</sup>       |                        |
| <b>Allgemeiner<br/>Gesundheits-<br/>zustand<br/>Verbesserung um<br/><math>\geq 7,2</math> Punkte</b> | 26 (38,8)                | 12 (18,2)           | OR <sup>j</sup> : 4,12<br>[1,55; 10,96] | <b>0,0046<sup>j</sup></b> | n.b.                   |
|                                                                                                      |                          |                     | RR <sup>h</sup> : 2,13<br>[1,18; 3,86]  | <b>0,0085<sup>i</sup></b> |                        |
| <b>Vitalität<br/>Verbesserung um<br/><math>\geq 6,2</math> Punkte</b>                                | 29 (43,3)                | 18 (27,3)           | OR <sup>j</sup> : 2,55<br>[1,09; 5,95]  | <b>0,0311<sup>j</sup></b> | n.b.                   |
|                                                                                                      |                          |                     | RR <sup>h</sup> : 1,59<br>[0,98; 2,56]  | 0,0534 <sup>i</sup>       |                        |
| Soziale<br>Funktionsfähigkeit<br>Verbesserung um<br>$\geq 6,9$ Punkte                                | 25 (37,3)                | 23 (34,8)           | OR <sup>j</sup> : 1,26<br>[0,48; 3,29]  | 0,6410 <sup>j</sup>       | n.b.                   |
|                                                                                                      |                          |                     | RR <sup>h</sup> : 1,07<br>[0,68; 1,68]  | 0,7673 <sup>i</sup>       |                        |
| Emotionale<br>Rollenfunktion<br>Verbesserung um<br>$\geq 4,5$ Punkte                                 | 26 (38,8)                | 16 (24,2)           | OR <sup>j</sup> : 2,04<br>[0,83; 5,03]  | 0,1195 <sup>j</sup>       | n.b.                   |
|                                                                                                      |                          |                     | RR <sup>h</sup> : 1,60<br>[0,95; 2,70]  | 0,0708 <sup>i</sup>       |                        |
| Psychische<br>Gesundheit<br>Verbesserung um<br>$\geq 6,2$ Punkte                                     | 23 (34,2)                | 20 (30,2)           | OR <sup>j</sup> : 1,01<br>[0,43; 2,39]  | 0,9869 <sup>j</sup>       | n.b.                   |
|                                                                                                      |                          |                     | RR <sup>h</sup> : 1,13<br>[0,69; 1,86]  | 0,6197 <sup>i</sup>       |                        |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Benralizumab<br>(N = 67) | Placebo<br>(N = 66) | Benralizumab vs. Placebo                |                     |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------------|---------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n (%)                    |                     | Effekt-<br>schätzer<br>[95 %-KI]        | p-Wert              | Hedges' g<br>[95 %-KI] |
| Sicherheit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |                     |                                         |                     |                        |
| Jegliche UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 43 (64,2)                | 44 (66,7)           | RR <sup>h</sup> : 0,96<br>[0,75; 1,23]  | 0,8289 <sup>k</sup> | n.b.                   |
| Schwere UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6 (9,0)                  | 5 (7,6)             | RR <sup>h</sup> : 1,18<br>[0,38; 3,69]  | 0,8453 <sup>k</sup> | n.b.                   |
| SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5 (7,5)                  | 5 (7,6)             | RR <sup>h</sup> : 0,99<br>[0,30; 3,24]  | 1,0000 <sup>k</sup> | n.b.                   |
| UE, die zum<br>Therapieabbruch<br>führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 (1,5)                  | 0                   | RR <sup>h</sup> : 2,96<br>[0,12; 71,28] | 0,5285 <sup>k</sup> | n.b.                   |
| UE, die zum Tod<br>führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 (1,5)                  | 0                   | RR <sup>h</sup> : 2,96<br>[0,12; 71,28] | 0,5285 <sup>k</sup> | n.b.                   |
| <p>a: Die Analyse beruhte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm und Region als Kovariaten.</p> <p>b: Die Analyse des zweiseitigen p-Wert beruhte auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, adjustiert nach Region.</p> <p>c: Die Analyse beruhte auf dem CMH-Test, adjustiert nach Region.</p> <p>d: Die Ereigniszahlen sind Summen pro Behandlungsarm, nicht pro Patient:in.</p> <p>e: Die Analyse beruhte auf einem negativen Binomialmodells, adjustiert nach Region. Die logarithmierte individuelle Beobachtungszeit wurde als Offset-Variable berücksichtigt.</p> <p>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.</p> <p>g: Hedges' g entsprach einer standardisierten Mittelwertdifferenz mit entsprechender Korrektur für kleine Stichproben.</p> <p>h: Die RR wurden auf Basis der Wald-Methode mit 95 %-KI geschätzt</p> <p>i: Der p-Wert basierte auf dem RR, berechnet mittels dem Chi-Quadrat-Test.</p> <p>j: Die Analyse beruhte auf einer LR mit Behandlungsarm, Region und Baseline-Wert als Kovariaten.</p> <p>k: Die Berechnung des zweiseitigen p-Wert beruhte auf Barnards unbedingtem exaktem Test (CSM).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |                     |                                         |                     |                        |

*Geben Sie in Tabelle 1-8 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                    | Kurzbezeichnung                                                                                                                                                                                |                                                               |
| A                                                                                                                                                         | <u>Teilpopulation 1:</u><br><b>Erwachsene Patient:innen</b><br>(≥ 18 Jahre) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache                   | Nein                                                          |
|                                                                                                                                                           | <u>Teilpopulation 2:</u><br><b>Jugendliche Patient:innen</b><br>(12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache | Ja                                                            |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                |                                                               |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

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. Vor diesem Hintergrund besteht ein relevanter Bedarf an wirksamen Therapien zur Verhinderung von HES-Schüben, Verbesserung von Symptomen und Verhinderung einer weiteren Krankheitsprogression.

Die NATRON-Studie zeigte, dass Benralizumab zentrale Therapieziele klinisch relevant adressiert: Unter der Behandlung kam es zu einer signifikanten Reduktion der HES-Schubrate sowie zu einem um 65 % verringerten Risiko für einen ersten Schub. Zudem wurde eine signifikante Senkung hämatologischer Rezidive um 92 % im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Darüber hinaus lag eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte vor. Es zeigten sich Verbesserungen der Fatigue, des Gesundheitszustands (Patient Global Impression of Change, PGI-C) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Short Form 36 (SF-36v2). Zusätzlich 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.

Für Patient:innen im vorliegenden AWG war mit Mepolizumab bislang nur eine zielgerichtete Therapieoption verfügbar. Benralizumab erweitert im Versorgungskontext somit die bislang begrenzten zielgerichteten Therapieoptionen. 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. 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 ist die Anwendung von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab mit einem geringeren Injektionsaufwand verbunden (eine Injektion vs. drei Injektionen), was die praktische Handhabung im Versorgungsalltag erleichtern kann.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 spezifisch für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung stand. Die Behandlungsmöglichkeiten beschränkten sich bislang auf nicht spezifisch für diese Patientengruppe zugelassene bzw. symptomorientierte Therapieansätze.

Zusammenfassend zeigt Benralizumab auf Basis der vorliegenden Evidenz einen klinisch relevanten und therapeutisch bedeutsamen Nutzen im vorliegenden AWG und erweitert die bestehende Therapielandschaft als zusätzliche zielgerichtete Behandlungsoption sinnvoll. Ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Mepolizumab für erwachsene Patient:innen ( $\geq 18$  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 individuelle Therapie als zVT gilt, wird ein Zusatznutzen auf Basis der vorliegenden 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.

## 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)*

Benralizumab (Fasenra®) ist angezeigt als *Add-on*-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten 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.

Die Diagnose des HES setzt voraus, dass eine persistierende Hypereosinophilie vorliegt, Organschäden nachweisbar sind und andere Ursachen für die Organmanifestationen ausgeschlossen wurden. Das HE lässt sich grundsätzlich in zwei übergeordnete Kategorien einteilen: die primäre (klonale / neoplastische) HE (HE-N) und die sekundäre (reaktive) HE. Die primäre oder neoplastische HE, auch als klonales HES bezeichnet, wird durch klonale myeloische oder lymphatische Neoplasien mit Tyrosinkinase-Fusionsgenen verursacht. Innerhalb der sekundären bzw. reaktiven Kategorie werden drei Subtypen unterschieden. Im Kontext des vorliegenden AWG sind ausschließlich das HES-L und das HES-I von Bedeutung. Die Therapieziele in der Behandlung des HES umfassen die Verhinderung von HES-Schüben, die Verbesserung der Krankheitssymptome und der Lebensqualität, die Verhinderung einer weiteren Krankheitsprogression und die Senkung der Eosinophilen-Zahl.

Obwohl das HES hauptsächlich bei Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren diagnostiziert wird, können auch Kinder und ältere Menschen betroffen sein. Das mediane Alter bei Diagnose mit HES liegt zwischen 45 und 57 Jahren. Die Inzidenzrate wird bei erwachsenen Patient:innen weder von Ethnizität noch Geschlecht beeinflusst.

---

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)*

Erwachsene und jugendliche Patient:innen ab 12 Jahren (Körpergewicht [KG] mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache leiden unter einer hohen Krankheitslast. Krankheitsschübe können bestehende Organdysfunktionen verschlechtern oder neue Organschäden verursachen. Insbesondere Fatigue, Einschränkungen im persönlichen und beruflichen Alltag sowie psychische Belastungen prägen die Krankheitslast der Patient:innen.

Gleichzeitig sind die bisherigen konventionellen Therapien, darunter Kortikosteroide, Immunsuppressiva und zytoreduktive Behandlungen, häufig nur eingeschränkt geeignet, da Therapieresistenzen und Nebenwirkungen den langfristigen Einsatz limitieren. Dies kann mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen und Therapieabbrüche begünstigen. Insbesondere bei Jugendlichen ist eine längerfristige systemische Kortikosteroidexposition kritisch und mit relevanten Langzeitfolgen (z. B. Wachstumsverzögerung, Störungen der pubertären Entwicklung) verbunden.

Vor diesem Hintergrund besteht für viele Patient:innen im vorliegenden AWG ein hoher Bedarf über die bestehenden Therapieoptionen hinaus. Nicht alle erwachsenen Patient:innen sprechen gleichermaßen gut auf die bis zur Zulassung von Benralizumab einzige zielgerichtete Therapie Mepolizumab an. Für jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) war demgegenüber im vorliegenden AWG bis zur Zulassung von Benralizumab keine zugelassene zielgerichtete Therapie verfügbar, sodass hier ausschließlich konventionelle Therapieansätze eingesetzt werden konnten.

In diesem Versorgungskontext stellt Benralizumab einen neuen, zielgerichteten Therapieansatz dar, der im Vergleich zu Mepolizumab einen abweichenden und spezifisch auf die Depletion von Eosinophilen ausgerichteten Wirkmechanismus aufweist. Dieser Wirkmechanismus legt nahe, dass auch Patient:innen mit unzureichender Krankheitskontrolle unter Mepolizumab von einer Behandlung mit Benralizumab profitieren könnten. Dies wird durch externe Evidenz aus einer Single-Center-Erfahrungsstudie unterstützt, in der auch refraktären HES-Patient:innen unter Benralizumab eine klinische Remission erreichen konnten.

In der placebokontrollierten NATRON-Studie zeigte Benralizumab signifikante und klinisch relevante Vorteile hinsichtlich der Krankheitskontrolle. Unter Benralizumab wurden HES-Schübe sowie die annualisierte Schubrate pro Patientenjahr reduziert, das Risiko für ein hämatologisches Rezidiv war signifikant geringer und der Bedarf an Dosiserhöhungen oraler Kortikosteroide verringert. Zudem verbesserten sich patientenrelevante Endpunkte wie die Fatigue und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Benralizumab stellt somit eine zusätzliche zielgerichtete Therapieoption für Patient:innen dar, bei denen unter bisherigen Therapien keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird. Darüber hinaus kann der im Vergleich zu Mepolizumab geringere Injektionsaufwand pro Behandlungstermin die praktische Handhabung der Therapie im Versorgungsalltag erleichtern.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                         | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                       | Kurzbezeichnung                                                                                                                                                                                                         |                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                            | <u>Gesamtpopulation:</u><br>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 | 1.710 (1.147–2.272)                                         |
|                                                                                                                                                                                                              | <u>Teilpopulation 1:</u><br><b>Erwachsene Patient:innen</b> (≥ 18 Jahre) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache                                               | 1.700 (1.147–2.252)                                         |
|                                                                                                                                                                                                              | <u>Teilpopulation 2:</u><br><b>Jugendliche Patient:innen</b> (12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache                             | 10 (0–20)                                                   |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Es ist die Anzahl der Patient:innen in der GKV für das Jahr 2026 angegeben.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                         |                                                             |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                      | Kurzbezeichnung  |                                                                                                                                                          |                                                                                      |                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                           | Teilpopulation 1 | Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache                   | Es liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor.              | 1.700 (1.147–2.252)                          |
|                                                                                                                                                                                                                             | Teilpopulation 2 | Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache | Es liegt ein Anhaltspunkt für einen <b>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> vor. | 10 (0–20)                                    |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die Anzahl der Patient:innen in der GKV für das Jahr 2026 angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                  |                                                                                                                                                          |                                                                                      |                                              |

## 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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                             | Jahrestherapiekosten pro Patient<br>in Euro <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kurzbezeichnung                                                                                                                                                                             |                                                          |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 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 | 31.966,35 €                                              |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter (KG mind. 35 kg) ist die Dosierung von Benralizumab unabhängig von der Teilpopulation identisch; daher erfolgt keine Unterteilung in die Teilpopulationen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                                                                                                                                             |                                                          |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                          |                  | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population/Patientengruppe                                                                                                               | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|-----------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                    | Kurzbezeichnung  |                                                           |                                                                                                                                                          |                                          |
| Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, Teilpopulation 1)   |                  |                                                           |                                                                                                                                                          |                                          |
| A                                                         | Teilpopulation 1 | Mepolizumab (Nucala <sup>®</sup> ) <sup>b</sup>           | Erwachsene Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache                                | 48.491,95 €                              |
| Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, Teilpopulation 2) |                  |                                                           |                                                                                                                                                          |                                          |
| A                                                         | Teilpopulation 2 | Individualisierte Therapie <sup>c</sup>                   | Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache | Patientenindividuell unterschiedlich.    |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

b: Im Beratungsantrag vom 25.09.2019 (Vorgangsnummer: 2019-B-174) wurde die zVT als „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bezeichnet; der G-BA führt diese Benennung seit Januar 2025 unter dem Begriff „individualisierte Therapie“.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 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 Fachinformation und Gebrauchsinformation von Fasenra® zu entnehmen.

Die Behandlung mit Fasenra® soll von einem Arzt initiiert werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen Benralizumab indiziert ist.

Nach sorgfältiger Einweisung in die subkutane Injektionstechnik und Schulung zu Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeitsreaktionen, können sich Patienten ohne bekannte Anaphylaxie in der Vorgeschichte Fasenra® selbst injizieren oder sich von ihren Betreuungspersonen injizieren lassen, wenn der Arzt dies für angemessen hält, bei anschließender ärztlicher Betreuung nach Bedarf. Die Selbstapplikation soll nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die bereits in der Anwendung von Fasenra® erfahren sind.

Fasenra® ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung, dem Grad der Krankheitskontrolle und der Anzahl der Eosinophilen im Blut soll mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.

Die empfohlene Dosis von Benralizumab für erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg beträgt 30 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen. Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen des HES entwickeln, soll überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Fasenra® in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra® ist bei Kindern unter 12 Jahren mit HES nicht erwiesen. Die Sicherheit von Fasenra® bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit einem Körpergewicht von unter 35 kg ist nicht erwiesen. Eine Dosierungsempfehlung für diese Subgruppe kann nicht gegeben werden.

Fasenra® sollte in den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden, jedoch nicht in den 5-cm-Bereich um den Bauchnabel herum. Wenn das medizinische Fachpersonal oder die Betreuungsperson die Injektion vornehmen, kann auch in den Oberarm injiziert werden. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Ein abruptes Absetzen von Corticosteroiden wird nach Beginn der Therapie mit Fasenra® nicht empfohlen. Eine Reduktion der Corticosteroid-Dosen sollte, sofern angemessen, stufenweise und unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Nach der Anwendung von Benralizumab sind akute systemische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Lichen urticatus, Ausschlag) aufgetreten. Diese Reaktionen können innerhalb von Stunden nach der Anwendung auftreten, in einigen Fällen kam es jedoch zu einem verzögerten Eintritt (z. B. nach Tagen).

Anaphylaxien in der Vorgeschichte unabhängig von Benralizumab können ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Anaphylaxie nach der Anwendung von Fasenra® sein. Entsprechend der klinischen Praxis sollten Patienten über einen angemessenen Zeitraum nach der Anwendung von Fasenra® überwacht werden. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Fasenra® dauerhaft abgesetzt werden und eine entsprechende Therapie soll initiiert werden.

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

Patienten mit einer bestehenden Helminthen-Infektion 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.

Fasenra® wurde bei Patienten mit aktiven lebensbedrohlichen Manifestationen von HES nicht untersucht.

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

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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für Fasenra® bestehen keine Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Hinweise in der EPAR-Produktinformation hinausgehen. Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.