

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Benralizumab (Fasenra[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 2 A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	8
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	9
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	9
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	9
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Aktivierung und Wirkung der Eosinophilen.....	12
Abbildung 2-2: Darstellung der wichtigsten, durch IL-5 aktivierten, Signalwege	13
Abbildung 2-3: Direkte Interaktion von Benralizumab mit der α -Kette des IL-5-Rezeptors (antigenbindendes Fragment) und mit einer NK-Zelle (Fc-Region).....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)
AEC	Absolute Eosinophilen-Zahl (Absolute Eosinophil Count)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
βc / Bc	β-Kette
BTK	Bruton's Tyrosin Kinase
bzw.	beziehungsweise
CCR	CC-Chemokinrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CEL	Chronische eosinophile Leukämie
CMP	Gemeinsame myeloische Vorläuferzelle (Common Myeloid Progenitor)
CysLTR	Cysteinylleukotrien-Rezeptor
DAMP	Schadenassoziierte molekulare Muster (Damage-Associated Molecular Patterns)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EETosis	Eosinophilen-ETosis
EMR	Epidermal Growth Factor-Like Module Containing Mucin-Like Hormone Receptor
ERK	Extracellular-Signal Regulated Kinase
etc.	et cetera
ETosis	Extrazellulärer Trap-Zelltod
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische 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.
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment Crystallizable)
FcγRIII	γ-Fc-Rezeptor vom Typ 3

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1
FIP1L1	Factor Interacting with PAPOLA and CPSF1
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
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)
HE	Hypereosinophilie
HE-N	Klonale / neoplastische Hypereosinophilie
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HES-I	Idiopathisches hypereosinophiles Syndrom
HES-L	Lymphozytisches hypereosinophiles Syndrom
HES-R	Reaktives hypereosinophiles Syndrom
HES-N	Neoplastisches hypereosinophiles Syndrom, auch klonales HES oder primäres HES genannt
IFNGR1	Interferon- γ -Rezeptor- α -Kette
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-5R	Interleukin-5-Rezeptor
IL-5R α / IL-5Ra	Interleukin-5-Rezeptor-Untereinheit α
IL-5R β	Interleukin-5-Rezeptor-Untereinheit β
ILT	Ig-Like Transkript
inkl.	inklusive
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
L	Liter
MAPK	Mitogenaktivierte Proteinkinase (Mitogen-Activated Protein Kinase)
mg	Milligramm

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
MLN-TK	Myeloische / lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und definierendem Gen-Rearrangement (Tyrosinkinase-Fusionsgen)
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NF-B	Nuclear Factor „Kappa-Light-Chain-Enhancer“ of Activated B-Cells
NK	Natürliche Killerzellen
P	Phosphat
PAFR	Plättchenaktivierender Faktor-Rezeptor (Platelet-Activating Factor Receptor)
PGDR2	Prostaglandin-D2-Rezeptor
PDGFRA	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha
PDGFRB	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIR	Gepaarter Ig-ähnlicher Rezeptor (Paired Ig-Like Receptor)
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rezeptor
Raf	Ratten-Fibrosarkom Proteinkinase
RAS	Ratten-Sarkom G-Protein
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species)
Siglec-8	Sialinsäurebindendes immunoglobulinähnliches Lektin 8
sog.	sogenannt
STAT	Signaltransduktoren und Transkriptionsaktivatoren
TGFβR	Transformierender Wachstumsfaktor β-Rezeptor (Transforming Growth Factor β-Receptor)
Th2	T-Helferzelle Typ 2
TLR	Toll-Like-Rezeptor
TSLPR	Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor
u. a.	unter anderem
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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
	Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

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

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Benralizumab
Handelsname:	Fasenra®
ATC-Code:	R03DX10
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13475325	EU/1/17/1252/001	30 mg	1 Fertigspritze
15530910	EU/1/17/1252/002	30 mg	1 Fertigpen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

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 (1).

Bei dem hypereosinophilen Syndrom (HES) handelt es sich um eine Gruppe seltener, heterogener Erkrankungen, die durch eine anhaltende Vermehrung eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ bei zwei Untersuchungen oder Messungen im Abstand von mindestens zwei Wochen) ohne erkennbare sekundäre Ursache sowie mit Organschäden oder -dysfunktionen infolge der Gewebeeinfiltration durch Eosinophilen gekennzeichnet ist (2).

Immunpathologische Hintergründe zum hypereosinophilen Syndrom

Die Rolle der eosinophilen Granulozyten

Eosinophile Granulozyten (Eosinophilen) sind eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten), die sich durch die Anreicherung des rot-pinken Farbstoffs Eosin sowie einem hohen Gehalt an Granula auszeichnen. Diese Granula sind kleine intrazelluläre Bläschen, die eine Vielzahl bioaktiver Substanzen enthalten, darunter Zytokine, Chemokine, Enzyme und Wachstumsfaktoren. Diese Substanzen spielen eine zentrale Rolle bei Immunreaktionen und können Entzündungsreaktionen verstärken und Gewebeschäden verursachen. Unter physiologischen Bedingungen sind Eosinophilen vor allem bei parasitären Infektionen und allergischen Reaktionen beteiligt (3). Darüber hinaus übernehmen Eosinophilen bei der Immunabwehr gegen Bakterien, Viren und Pilze ein breites funktionelles Spektrum, das sowohl angeborene als auch adaptive Immunmechanismen umfasst. Dazu zählen unter anderem Antigenpräsentation sowie antimikrobielle Effektormechanismen, die funktionell denen von Monozyten/Makrophagen und polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten ähneln (3).

Demgegenüber stehen eosinophile Erkrankungen, bei denen Eosinophilen selbst zu pathogenen Akteuren werden. In diesen Fällen erfolgt ihre Aktivierung und Geweberekrutierung unabhängig von einem adäquaten immunologischen Stimulus – etwa durch intrinsische Fehlregulation oder persistierende Entzündungssignale. Die Folge sind entzündliche Organschäden, die nicht durch eine sinnvolle Immunabwehr, sondern durch die fehlgeleitete Aktivität der Eosinophilen entstehen (3, 4).

Nach ihrer Reifung im Knochenmark sind Eosinophilen vollständig differenziert und proliferieren nicht mehr. Die Differenzierung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten wird maßgeblich durch das pro-inflammatorische Zytokin Interleukin (IL)-5 reguliert. IL-5 fördert selektiv die Proliferation, Reifung sowie das Überleben eosinophiler Zellen und wirkt synergistisch mit weiteren immunmodulatorischen Mediatoren (5). Bei gesunden Menschen machen Eosinophilen mit 3–6 % (also etwa $0,35\text{--}0,5 \times 10^9/\text{L}$) nur einen kleinen Anteil der zirkulierenden Leukozytenpopulation aus (6). Sie entstehen und reifen im Knochenmark, zirkulieren etwa 8–12 Stunden im Blutkreislauf und erreichen anschließend ihr Zielorgan, wie z. B. Lunge, Leber, Haut, Herz, Lymphknoten, Fettgewebe, Gastrointestinaltrakt, Gebärmutter, etc. Auch im Zielorgan sind Eosinophilen physiologischerweise nur in geringer Zahl vertreten. Unter entzündlichen Bedingungen steigt ihre Zahl und ihr Aktivierungsgrad deutlich an. Dies

geschieht durch die Bindung proinflammatorischer Moleküle an spezifische Oberflächenrezeptoren, was die Freisetzung der Granulainhalte auslöst – ein zentraler Mechanismus zur Verstärkung von Immunreaktionen (siehe Abbildung 2-1) (3, 4).

Eosinophilen exprimieren eine Vielzahl an Oberflächenrezeptoren, die unter anderem an Wachstum, Adhäsion, Chemotaxis, Degranulation, Zell-Zell-Interaktionen und Mustererkennung beteiligt sind. Hierzu gehören der CC-Chemokinrezeptor (CCR)3, das sialinsäurebindende immunoglobulinähnliche Lektin 8 (Siglec-8), die IL-5-Rezeptor-Untereinheit α (IL-5R α) und die Interferon- γ -Rezeptor- α -Kette (IFNGR1). Eine besonders wichtige Funktion haben Eosinophilen bei der Antigenpräsentation. Eosinophilen können Krankheitserreger erkennen und bestimmte Bestandteile dieser Erreger an T-Zellen weitergeben. Dafür nutzen sie spezielle Oberflächenmoleküle (z. B. Haupthistokompatibilitätskomplex [Major Histocompatibility Complex, MHC]-Klasse-II, Cluster of Differentiation [CD]80 und CD86), die notwendig sind, um die T-Zellen gezielt zu aktivieren; unter anderem durch die Präsentation von Antigenen an CD4⁺ T-Zellen – ein wichtiger Schritt zur Aktivierung dieser Immunzellen und damit zur Steuerung der Immunantwort (3).

Aktivierte Eosinophilen weisen in entzündlichen Prozessen eine bestimmte Art des Zelltodes durch lytische Degranulation auf, bekannt als extrazellulärer Trap-Zelltod (ETosis), in dem netzartige Strukturen aus Chromatin in das umliegende Gewebe freigesetzt werden (3). Der Prozess wird durch reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species, ROS) in Gang gesetzt, die wiederum von der Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH)-Oxidase gebildet werden. ROS sind stark Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-schädliche Moleküle, die im Kontext der Eosinophilen-ETosis (EETosis) eine Auflösung der eosinophilen Kernhülle bewirken. In der Folge wird das Zellinnere, insbesondere das Chromatin, in das Zytoplasma freigesetzt. Schließlich reißt auch die Zellmembran, sodass das genetische Material sowie die intakten eosinophilen Granula ins Gewebe gelangen (7). Die extrazellulären Produkte der EETosis umfassen sog. Alarmine, die als „schadenassoziierte molekulare Muster“ (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMP) bezeichnet werden und eine Aktivierung, sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems induzieren können (3).

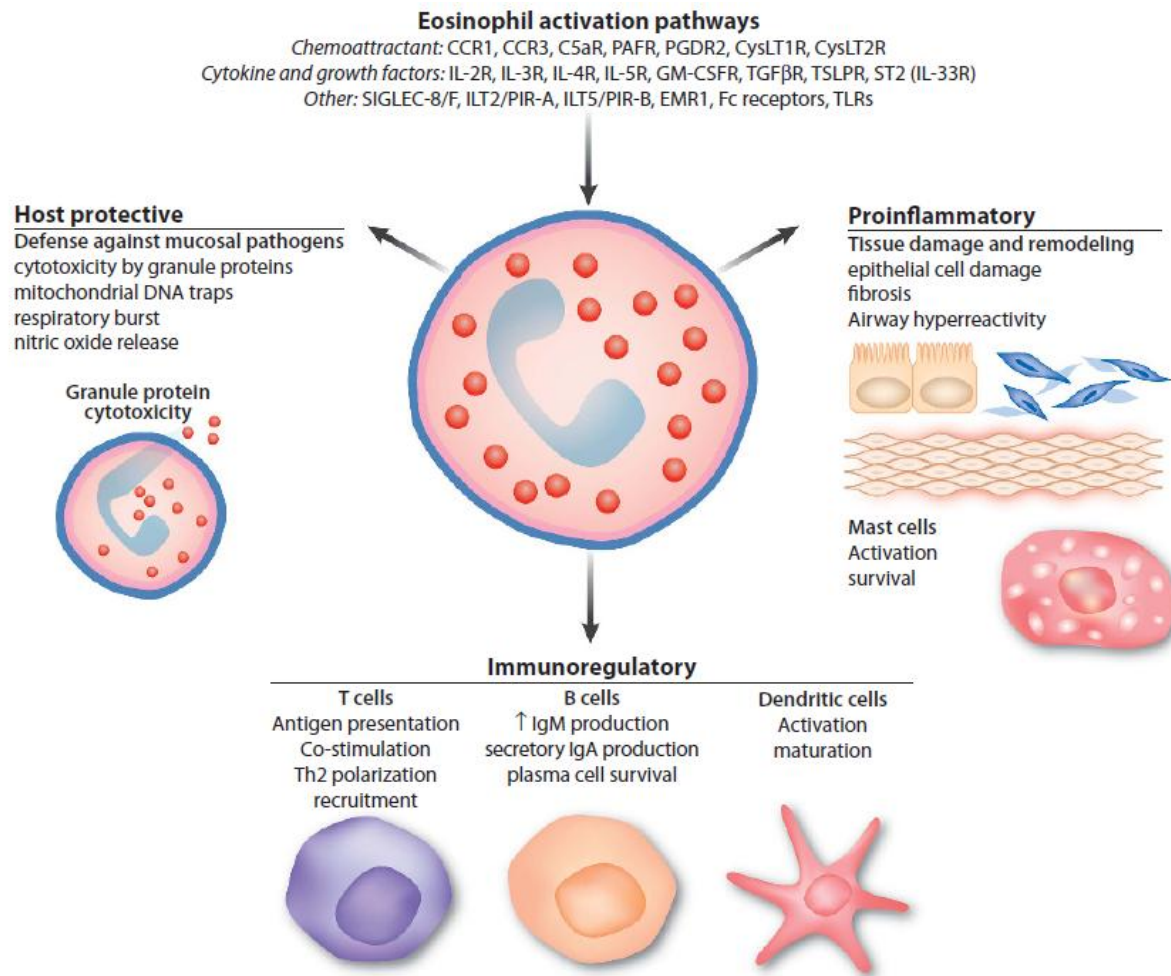


Abbildung 2-1: Aktivierung und Wirkung der Eosinophilen

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

Die Rolle von Interleukin-5

Im menschlichen Körper werden Eosinophilen aus CD34⁺-Stammzellen im Knochenmark gebildet, welche sich über gemeinsame myeloische Vorläuferzellen (Common Myeloid Progenitor, CMP) differenzieren. IL-5 ist einer der wichtigsten Faktoren für die Entwicklung, die Proliferation und das Überleben von Eosinophilen. Es handelt sich dabei um ein pro-inflammatorisches Zytokin, das gemeinsam mit IL-3 und dem Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF) die Reifung eines eosinophilen Granulozyten aus der CD34⁺-Vorläuferzelle induziert (3). Darüber hinaus wirkt IL-5 als zentraler Regulator für die Migration ausgereifter Eosinophilen in die periphere Blutzirkulation und fördert deren Persistenz in Blut und Gewebe durch Hemmung der Apoptose (8).

IL-5 wird primär von T-Zellen produziert, insbesondere den T-Helferzellen Typ 2 (Th2). Zusätzlich kann es im Zuge auto- und parakriner Prozesse auch von den Eosinophilen selbst produziert werden. In beiden Fällen vermittelt IL-5 seine Wirkung über die Bindung an den IL-5-Rezeptor (IL-5R) (siehe Abbildung 2-2) (9). Der Rezeptor ist ein Heterodimer bestehend aus einer α - (IL-5R α) und einer β -Untereinheit (IL-5R β). IL-5R α ist spezifisch für IL-5 und fast ausschließlich auf Eosinophilen sowie einigen Basophilen zu finden, während IL-5R β aufgrund der homologen β -Kette (βc) auch im IL-3- und GM-CSF-Rezeptor vorkommt und somit auf vielen humanen Immunzellen exprimiert wird (10). Die Bindung von IL-5 an seinen α -Rezeptor bewirkt dessen Dimerisierung mit βc und aktiviert eine Reihe von nachgeschalteten Signalwegen. Da der IL-5R selbst keine intrinsische Tyrosinkinaseaktivität aufweist, ist er auf die Interaktion mit Januskinasen (JAK) angewiesen. Diese Kinasen phosphorylieren spezifische Tyrosinreste auf der zytoplasmatischen Domäne des Rezeptors und stellen somit Andockstellen für Signaltransduktoren und Transkriptionsaktivatoren (STAT) bereit, insbesondere für STAT1 und STAT5. Nach ihrer eigenen Phosphorylierung dimerisieren sie, wandern in den Zellkern und aktivieren dort verschiedene Signalwege, darunter die mitogenaktivierte Proteinkinase (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK), Bruton's Tyrosin Kinase (BTK)- und Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Pathways. Die Aktivierung dieser Signalwege fördert die Proliferation und das Überleben der Eosinophilen und gleichzeitig die Hemmung zellulärer Apoptosesignale (10). Darüber hinaus fördert IL-5 auch den Prozess der EETosis (11).

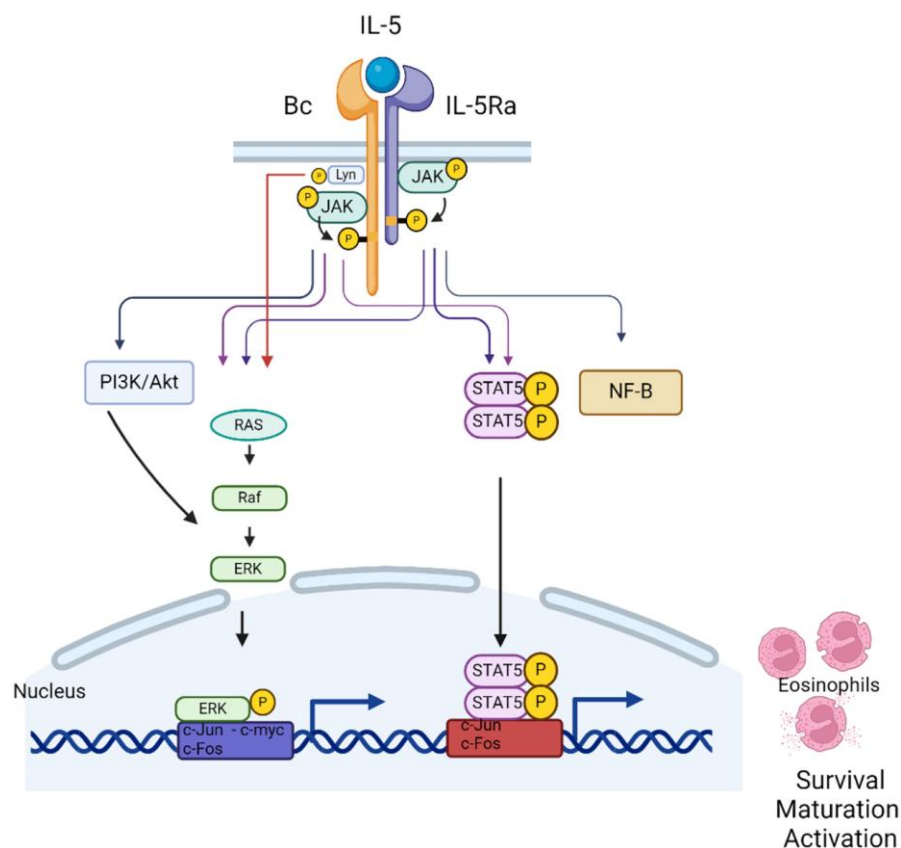


Abbildung 2-2: Darstellung der wichtigsten, durch IL-5 aktivierten, Signalwege

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (10)

Klassifikation und klinische Manifestation des HES

Dem HES sind die Erkrankungen Eosinophilie und Hypereosinophilie (HE) vorgelagert. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) definiert eine **Eosinophilie** als einen erhöhten Eosinophilen-Anteil von mehr als 3–6 % aller peripheren Leukozyten im Blut, bzw. als absolute Eosinophilen-Zahl (Absolute Eosinophil Count, AEC) von $0,35\text{--}0,5 \times 10^9/\text{L}$. Zusätzlich erfolgt eine Differenzierung zwischen milder ($0,5\text{--}1,49 \times 10^9/\text{L}$), moderater ($1,5\text{--}5,0 \times 10^9/\text{L}$) und schwerwiegender ($> 5,0 \times 10^9/\text{L}$) Eosinophilie. Eine **HE** liegt ab einem AEC-Wert von $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ vor (12, 13). Sie gilt als dauerhaft, wenn dieser Wert bei zwei Messungen im Abstand von mindestens zwei Wochen bestätigt wird. Liegt keine andere Ursache vor und zeigt sich eine Beteiligung (Infiltration, Dysfunktion) von Haut und inneren Organen (z. B. Lunge, Darm, Herz, Nervensystem), handelt es sich um das HES (6, 12, 13). Grundsätzlich kann nahezu jedes Organsystem betroffen sein, am häufigsten aber die Haut, die Lunge und der Gastrointestinaltrakt (12).

Die möglichen Ursachen für die **HE** sind vielfältig und lassen sich grundsätzlich in zwei Formen unterteilen: die primäre (neoplastische) und die reaktive Form, wovon Subtypen der reaktiven Form für das in diesem Dossier zugrunde gelegte Anwendungsgebiet (AWG) relevant sind (13, 14).

Die **primäre oder neoplastische HE (HE-N)**, auch als klonales HE oder neoplastisches HES (HES-N) bezeichnet, wird durch klonale myeloische oder lymphatische Neoplasien mit Tyrosinkinase-Fusionsgenen verursacht. Charakteristisch ist, dass die Eosinophilen selbst Teil des malignen Klons sind und infolge spezifischer Genmutationen vermehrt proliferieren (2, 13). Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden zwei Hauptkategorien unterschieden (12):

- **Myeloische / lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und definierendem Gen-Rearrangement (MLN-TK):** Hierzu gehören unter anderem Fusionsgene wie Factor Interacting with PAPOLA and CPSF1::Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (FIP1L1::PDGFRA), Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta (PDGFRB)-, Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1)- und JAK2-Rearrangements (12, 15).
- **Chronische eosinophile Leukämie (CEL):** Diese Diagnose wird gestellt, wenn keine der definierten Tyrosinkinase-Fusionsgene nachweisbar ist, jedoch klonale Marker oder ein erhöhter Blastenanteil vorliegen (12, 13).

Da die primäre (neoplastische) HE nicht vom vorliegenden AWG umfasst ist, wird auf diese Form nicht weiter eingegangen.

Liegt eine **reaktive HE** vor, die persistiert, mit nachweisbaren Organschäden einhergeht und andere Ursachen für die Organmanifestation ausschließt, handelt es sich um das HES. Das **HES** kann in drei Subtypen unterteilt werden: lymphozytisches HES (HES-L), idiopathisches HES (HES-I) und reaktives HES (HES-R) (13). Im Kontext des vorliegenden AWG sind ausschließlich das HES-L und das HES-I von Bedeutung.

Das **HES-L** entsteht durch die Produktion und Ausdehnung pathologischer T-Zellen, während die Eosinophilie selbst eine Reaktion auf die spezifischen pro-inflammatorischen Zytokine dieser T-Zellen darstellt. Das HES-L stellt keine Form der klonalen HE dar, da nicht die Eosinophilen selbst genetische Aberrationen tragen, sondern die pathologische T-Zell-Population, deren Zytokinproduktion sekundär zu einer reaktiven Eosinophilie führt (12). Diese pathologischen T-Zellen produzieren neben IL-5 auch andere Th2-Zytokine, darunter IL-4, IL-13 und GM-CSF. Die hohen IL-4- und IL-13-Spiegel wirken sich auch auf andere Zellen aus und sind für die damit verbundenen biologischen Merkmale der HES-L verantwortlich. Dazu zählt die Stimulation von B-Zellen, die zu einer erhöhten Immunglobulin E (IgE)-Synthese und polyklonaler Hypergammaglobulinämie führt. Zu den berichteten klonalen zytogenetischen Anomalien dieser T-Zellen gehören z. B. partielle 6q- oder 10p-Deletionen und die Trisomie 7. Obwohl die pathologischen T-Zellen zunächst gutartig sind, konnten Progressionen zu einem voll ausgeprägten T-Zell-Lymphom beobachtet werden (15). Patient:innen mit HES-L entwickeln häufig kutane Symptome als primäre Manifestation, wie Juckreiz, Urtikaria, Ekzeme, makulopapulöse Ausschläge und Angioödem (12). Auch die Beteiligung der Gelenke mit Gelenksschmerzen und Arthritis ist charakteristisch für diesen Subtyp. Zusätzlich sind häufig auch Knochenmark, Lymphknoten und Lungengewebe stark betroffen, wobei, wie bei jedem HES-Subtyp, grundsätzlich fast jedes Organsystem des Körpers involviert sein kann (16).

Beim **HES-I** bleiben die Ursachen der HE trotz gründlicher ätiologischer Abklärung unbekannt. Bei mehr als der Hälfte aller mit HES diagnostizierten Patient:innen liegt ein HES-I vor (17). Das HES-I zeigt sich klinisch vor allem durch kardiale Symptome wie Herzgeräusche, Thromben und Herzinsuffizienz sowie durch Atemwegssymptome wie Atemnot und Husten. Auch Knochenmarkbeteiligung und gelegentliche Milzvergrößerung können auftreten. Zwar kommen kardiale Symptome auch bei anderen HES-Varianten vor, sie sind jedoch bei HES-I besonders häufig und ausgeprägt (16).

Das **HES-R** wird u. a. durch Medikamente, Allergien, Autoimmunerkrankungen oder Parasiten ausgelöst. Da dieser Subtyp vom AWG nicht umfasst ist, wird auf diesen Subtyp nicht weiter eingegangen (13).

Für jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre) ist die klinische Heterogenität grundsätzlich mit der im Erwachsenenalter vergleichbar. Retrospektive Kohortendaten aus dem National Institutes of Health zeigen jedoch eine altersabhängige Gewichtung: Gastrointestinale Beschwerden wurden bei ≤ 18 -Jährigen häufiger berichtet, während nicht-asthmatische pulmonale Manifestationen seltener beschrieben wurden; zudem können höhere Peak-Eosinophilen-Zahlen auftreten, bei insgesamt vergleichbarer Prognose (18, 19).

Wirkmechanismus von Benralizumab

Benralizumab ist ein anti-eosinophiler, humanisierter, afukosylierter, monoklonaler Antikörper (IgG1κ), der mit hoher Affinität und Spezifität an IL-5R α bindet. Dieser Rezeptor wird spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und gewissen Basophilen exprimiert. Durch die direkte Bindung von Benralizumab wird die Interaktion zwischen IL-5R und IL-5 blockiert, wodurch dieser zentrale entzündungsfördernde Signalweg unterbrochen wird (1, 20).

Ein wesentliches strukturelles Merkmal von Benralizumab ist die Afukosylierung: Dabei wird der Zuckerrest (kristallisierbares Fragment [Fragment Crystallizable, Fc]-Glykan) im Fc-Bereich des Antikörpers so modifiziert, dass keine Fucose enthalten ist. Das Fehlen von Fucose im Fc-Bereich führt zu einer besonders hohen Affinität für den γ -Fc-Rezeptor vom Typ 3 (Fc γ RIII) auf Immuneffektorzellen, insbesondere den natürlichen Killerzellen (NK). Dies führt zu einer sehr effizienten antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC) – einem immunologischen Mechanismus, bei dem Antikörper bestimmte Zielzellen markieren. Die NK-Zellen erkennen diese Markierung über den Fc γ RIII und zerstören die entsprechenden Zellen. Die Stärke dieser Reaktion hängt von der Stärke der Bindung zwischen Antikörper und Rezeptor ab, welche durch die Afukosylierung deutlich erhöht wird (20, 21). Im Fall von Benralizumab führt diese verstärkte ADCC zur Apoptose von Eosinophilen und Basophilen, was zu einer Reduktion der eosinophilen Entzündung führt (siehe Abbildung 2-3) (1, 22).

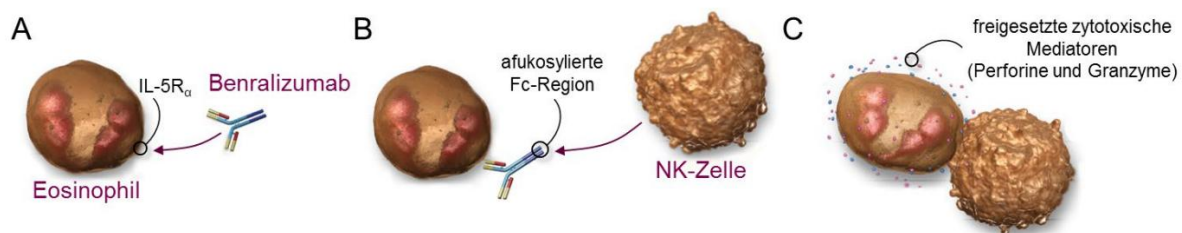


Abbildung 2-3: Direkte Interaktion von Benralizumab mit der α -Kette des IL-5-Rezeptors (antigenbindendes Fragment) und mit einer NK-Zelle (Fc-Region)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (23)

Über die Unterbrechung des IL-5-Signalweges hinaus bewirkt Benralizumab über die Einleitung der ADCC eine Verringerung der eosinophilen Entzündung in den betroffenen Organen, da Eosinophilen durch diesen Wirkmechanismus in diversen Organsystemen und Gewebstypen nahezu vollständig abgebaut werden. Der spezifische und direkt entzündungshemmende Effekt tritt schnell ein. Die Behandlung mit Benralizumab führt innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis zu einer nahezu vollständigen Depletion der Eosinophilen im Blut, welche über die gesamte Behandlungsperiode erhalten wird (1). Im Gegensatz zu unspezifisch wirkenden oralen Kortikosteroiden oder monoklonalen Anti-IL-5-Antikörpern, die lediglich das proinflammatorische IL-5-Signal hemmen, bietet Benralizumab einen zielgerichteten und direkt entzündungshemmenden Wirkmechanismus (16).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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) ^b .	nein	03.07.2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 4.2 und 5.1 kann der Fachinformation von Benralizumab entnommen werden (1). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra[®]) entnommen, Stand 07/2026 (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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) ^a .	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) ^a .	24.10.2024
a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Benralizumab entnommen werden (1). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 entstammen der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra®), Stand 07/2026 (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, Publikationen mit allgemeinen Angaben, insbesondere zum Wirkmechanismus, von Benralizumab zu identifizieren. Die Suche erfolgte hierzu mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in Datenbanken (u. a. PubMed).

Darüber hinaus wurden die gültigen Fachinformationen genutzt. Der Zugang erfolgte über den Fachinformationsservice (<http://www.fachinfo.de/>).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

1. AstraZeneca GmbH. Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Fasenra® 30 mg Injektionslösung im Fertigpen; Juli 2026 (Stand der Fachinformation) [online]. 2026 [Zugriff: 08.07.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. *Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes*. Allergy. 2023; 78 (1): 47–59. <https://doi.org/10.1111/all.15544>.
3. Aoki A, Hirahara K, Kiuchi M, Nakayama T. *Eosinophils: Cells known for over 140 years with broad and new functions*. Allergol Int. 2021; 70 (1): 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.09.002>.
4. Travers J, Rothenberg ME. *Eosinophils in mucosal immune responses*. Mucosal Immunol. 2015; 8 (3): 464–75. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.2>.
5. Fulkerson PC, Rothenberg ME. *Eosinophil Development, Disease Involvement, and Therapeutic Suppression*. Adv Immunol. 2018; 138 (n.a.): 1–34. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.03.001>.
6. Taurisano G, Ruffi MC, Canalis S, Costanzo GAML. *Hypereosinophilia: clinical and therapeutic approach in 2025*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2025; 25 (4): 258–68. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000001078>.
7. Ueki S, Konno Y, Takeda M, et al. *Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: Their presence in secretions and functional attributes*. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137 (1): 258–67. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.041>.
8. Ramirez GA, Yacoub M-R, Ripa M, et al. *Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review*. Biomed Res Int. 2018; 2018 (n.a.): 9095275. <https://doi.org/10.1155/2018/9095275>.
9. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. *GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation*. Immunity. 2019; 50 (4): 796–811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.022>.

10. AbuJabal R, Ramakrishnan RK, Bajbouj K, Hamid Q. *Role of IL-5 in asthma and airway remodelling*. Clin Exp Allergy. 2024; 54 (8): 538–49. <https://doi.org/10.1111/cea.14489>.
11. Zhang S, Wang Z. *Eosinophil extracellular traps in eosinophilic chronic rhinosinusitis induce Charcot-Leyden crystal formation and eosinophil recruitment*. Biosci Rep. 2024; 44 (3): n.a. <https://doi.org/10.1042/BSR20230410>.
12. Shomali W, Gotlib J. *World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management*. Am J Hematol. 2024; 99 (5): 946–68. <https://doi.org/10.1002/ajh.27287>.
13. Metzgeroth G, Reiter A, Goede J, et al. *Eosinophilie: Primäre klonale Eosinophile und Differentialdiagnosen* [online]. 2023 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eosinophilie-primare-klonale-eosinophile-und-differentialdiagnosen/@@guideline/html/index.html>.
14. Klion AD. *Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022; 2022 (1): 47–54. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000367>.
15. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. *Hypereosinophilic syndromes*. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2 (n.a.): 37. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-37>.
16. Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, et al. *Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022; 10 (8): 2125–34. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.034>.
17. Helbig G, Czachor K. *Clinical Management of Persistent Hypereosinophilia*. European J of Haematology. 2025; 114 (5): 763–74. <https://doi.org/10.1111/ejh.14396>.
18. Williams KW, Ware J, Abiodun A, et al. *Hypereosinophilia in Children and Adults: A Retrospective Comparison*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016; 4 (5): 941–947.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.020>.
19. Rosenberg CE, Fulkerson PC, Williams KW. *Diagnosis and Management of Pediatric Hypereosinophilic Syndrome*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022; 10 (5): 1131–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.007>.
20. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. *MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function*. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125 (6): 1344–1353.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.004>.
21. Oosterhoff JJ, Larsen MD, van der Schoot CE, Vidarsson G. *Afucosylated IgG responses in humans - structural clues to the regulation of humoral immunity*. Trends Immunol. 2022; 43 (10): 800–14. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.08.001>.

22. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. *Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia*. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132 (5): 1086-1096.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>.
23. AstraZeneca GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Benralizumab (Fasenra®); Modul 2* [online]. 2018 [Zugriff: 29.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2305/2018-02-14_Modul2_Benralizumab.pdf.