

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Benralizumab (Fasenra®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	62
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	64
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	74
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	74
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	85
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	91
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	101
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	106
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Überblick veröffentlichter Daten zur Epidemiologie von Eosinophilie/HE/HES weltweit.....	31
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-3: GKV-Versicherte nach Alter zum Stichtag 01.07.2024	41
Tabelle 3-4: Normierung der relevanten HES-Subtypen für Schritt 1.2 (Kohorte A)	43
Tabelle 3-5: Normierung der relevanten HES-Subtypen für Schritt 2.4 (Kohorte B)	46
Tabelle 3-6: HES-Prävalenz von Patient:innen unterteilt nach Teilpopulationen 1 und 2 in Deutschland für das Jahr 2024	47
Tabelle 3-7: Prävalenz im vorliegenden AWG von Patient:innen mit HES-L und HES-I in Deutschland im Zeitraum von 2018–2024.....	51
Tabelle 3-8: HES-Inzidenz von Patient:innen unterteilt nach Teilpopulationen 1 und 2 in Deutschland für das Jahr 2024	53
Tabelle 3-9: Inzidenz im vorliegenden AWG von Patient:innen mit HES-L und HES-I in Deutschland im Zeitraum von 2018–2024	55
Tabelle 3-10: Prognostizierte Entwicklung der deutschen GKV-Zielpopulation von Benralizumab in den nächsten fünf Jahren (2027–2031).....	60
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	61
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	84
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	85
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	86
Tabelle 3-19: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	97
Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EPAR	102
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	104

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	107
---	-----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Klinische Manifestation des HES	20
Abbildung 3-2: Vorgehen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
Abs	Absatz
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)
AEC	Absolute Eosinophil Count
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAGR	Durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (Compound Annual Growth Rate)
CD	Cluster of Differentiation
CEL	Chronische eosinophile Leukämie
CT	Computertomographie
CTIS	Clinical Trials Information System
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECP	Eosinophiles kationisches Protein (Eosinophils Cationic Protein)
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Eosinophile Peroxidase
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
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.
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment Crystallizable)
FcγRIII	γ-Fc-Rezeptor vom Typ 3
FIP1L1	Factor Interacting with PAPOLA and CPSF1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HE	Hypereosinophilie
HE-N	Klonale / neoplastische Hypereosinophilie
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HES-I	Idiopathisches hypereosinophiles Syndrom
HES-L	Lymphozytisches hypereosinophiles Syndrom
HES-N	Neoplastisches hypereosinophiles Syndrom
HES-R	Reaktives hypereosinophiles Syndrom
HE-US	Hypereosinophilie unbekannter Signifikanz
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFNα	Interferon α
Ig	Immunglobulin
IgG4-RD	Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung (IgG4-Related Disease)
IL	Interleukin
IL-5Rα	Interleukin-5-Rezeptor-Untereinheit α

Abkürzung	Bedeutung
InGef	Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KM1-Statistik	Mitgliederstatistik der Gesetzlichen Krankenversicherung
L	Liter
LPFV	Erster Besuch des letzten Patienten (Last Patient First Visit)
LPI	Letzter Patient eingeschlossen (Last Patient In)
MBP	Major Basic Protein
mg	Milligramm
mind	mindestens
MLN-TK	Myeloische / lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und definierendem Gen-Rearrangement (Tyrosinkinase-Fusionsgen)
MTX	Methotrexat
n. a.	nicht verfügbar (not available)
NCT	National Clinical Trial
NIH	National Institutes of Health
NK	Natürliche Killerzelle
OLE-Phase	Offene Verlängerungsphase (Open Label Extension Phase)
PDGFRA	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha
PDGFRB	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PZN	Pharmazentralnummer
Q4W	Alle 4 Wochen
s.c.	subkutan (subcutaneously)
SEA	Schweres eosinophiles Asthma
SF-36v2	Short Form-36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
TF	Faktor III (Tissue Factor)

Abkürzung	Bedeutung
TGFβ	Transformierender Wachstumsfaktor β (Transforming Growth Factor β)
Th2	T-Helferzellen Typ 2
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TP	Teilpopulation
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Fasenra® mit dem Wirkstoff Benralizumab ist gemäß aktuell geltender Fachinformation indiziert 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). Für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier werden die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) für zwei Patientenpopulationen festgelegt:

Teilpopulation 1

Für die erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) Mepolizumab als zVT für Benralizumab zugrunde gelegt (2).

Teilpopulation 2

Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre) wird die individualisierte Therapie als zVT herangezogen (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zur Benennung der 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-Studie¹ am 25.09.2019 (Vorgangsnummer: 2019-B-174) statt (3). Das zweite Beratungsgespräch erfolgte am 26.09.2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-168) nach der Zulassung von Mepolizumab für die Indikation des hypereosinophilen Syndroms (HES) (2).

Teilpopulation 1

Im Rahmen des zweiten Beratungsgesprächs wurde unter Berücksichtigung des aktuellen Therapiestandards und des zugrunde gelegten 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 (≥ 18 Jahre, Teilpopulation 1 [TP1]) festgelegt (2).

Laut finaler Niederschrift zum Beratungsgespräch erfolgt die Therapie mit Benralizumab oder der zVT Mepolizumab ergänzend zu einer Basistherapie, die in der Regel aus oralen Kortikosteroiden besteht und bei Bedarf mit weiteren Immunsuppressiva wie Methotrexat, Azathioprin oder Cyclophosphamid kombiniert wird. In seltenen Fällen kann eine zytoreduktive Behandlung mit Wirkstoffen wie Hydroxyurea oder Interferon α (IFN α) zum

¹ Die NATRON-Studie (NCT04191304) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit anschließender offener Verlängerungsphase (Open Label Extension, OLE-Phase), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab bei Patient:innen mit HES untersucht wurde (siehe Modul 4).

Einsatz kommen. Für diese Basistherapie existieren im AWG bislang keine explizit zugelassenen Arzneimittel, dennoch gilt ihr Einsatz als medizinisch notwendig und entspricht dem etablierten Therapiestandard. Die wissenschaftliche Evidenz im betrachteten AWG ist insgesamt begrenzt, sodass viele der empfohlenen Therapieoptionen außerhalb ihrer Zulassung angewendet werden (2, 4).

Teilpopulation 2

Abweichend von der erwachsenden Population (≥ 18 Jahre, TP1) wird für die jugendliche Population (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 (3). 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 (5). 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 (4).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Angaben zur zVT wurden die jeweiligen Niederschriften zu den beiden Beratungsgesprächen (Vorgangsnummern: 2019-B-174 und 2024-B-168) herangezogen (2, 3). Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel Benralizumab wurden der Fachinformation zu Benralizumab (Fasenra®) entnommen (1). Zusätzlich wurde die Onkopedia-Leitlinie „Eosinophilie: Primäre klonale Eosinophile und Differentialdiagnosen“ für weitere

Informationen herangezogen (4). Die Onkopedia-Leitlinie bietet nach aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand die einzige klinisch relevante und regelmäßig aktualisierte Leitlinie im AWG, wenngleich sie keine S3-Klassifikation gemäß der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aufweist.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-168. Benralizumab zur Behandlung des hypereosinophilen Syndroms, Data on file.* 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-174., Data on file.* 2019.
4. 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>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verzahnung zwischen EU-HTA und früher Nutzenbewertung. Welche Prozessschritte und Vorgaben ändern sich?* [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5897/01_2025-05-22_EU-HTA-Veranstaltung-2025_Nies.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Überblick über die Erkrankung

Das HES umfasst eine Gruppe von seltenen und heterogenen Erkrankungen mit einem breiten Spektrum organschädigender Manifestationen sowie Symptomen, die sowohl unspezifisch als auch organspezifisch sein können (1–3). Das HES ist durch eine anhaltende Vermehrung bzw. Überproduktion eosinophiler Granulozyten (Eosinophilen) im peripheren Blut ohne erkennbare sekundäre Ursache und durch Organschäden oder -dysfunktionen infolge der Gewebeeinfiltration durch Eosinophilen gekennzeichnet (1, 4).

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 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 von $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ vor. Wenn dieser AEC bei zwei Messungen im Abstand von mindestens zwei Wochen bestätigt wird, keine andere Ursache vorliegt und gleichzeitig Organschäden auftreten, handelt es sich um das HES (1, 4, 5). Der Schwellenwert ist jedoch definitionsbasiert festgelegt. In Einzelfällen kann das HES bei charakteristischer Gewebeteilnahme und Organschäden auch bei einem niedrigerem AEC festgestellt werden (1). Durch das HES ausgelöste Beschwerden reichen von allgemeinen Symptomen wie Schwäche, Müdigkeit, Husten, Dyspnoe, Rhinitis, Myalgien, Angioödem, Hautausschlag und Fieber bis hin zu schweren Gewebeschäden und Endorganversagen (1–3).

Das HES ist weltweit als seltene Erkrankung (6) eingestuft und durch drei zentrale Kriterien definiert:

1. Vorliegen einer persistierenden Eosinophilie mit einem AEC im peripheren Blut von $\geq 1,5 \times 10^9/L$, gemessen bei zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens zwei Wochen (5, 7).
2. Beteiligung und Schädigung von Haut oder inneren Organen wie Lunge, Darm, Herz, Nervensystem, die auf eine Gewebseosinophilie zurückzuführen ist (1, 5, 7).
3. Ausschluss anderer Störungen oder Erkrankungen als primäre Ursache der Organschäden. Die klinischen Symptome und Befunde werden im Wesentlichen durch das Muster der Organinfiltration und -dysfunktion geprägt (1, 5, 7).

Pathophysiologie und Risikofaktoren

Das HES ist von einer starken und anhaltenden Aktivierung von Eosinophilen geprägt, wodurch aus den Granula der Eosinophilen Substanzen wie eosinophile Peroxidase (EPO), Major Basic Protein (MBP) und eosinophiles kationisches Protein (Eosinophils Cationic Protein, ECP) freigesetzt werden und lokale Gewebeschäden verursachen. Diese manifestieren sich als Entzündung, thromboembolische Komplikationen und/oder Fibrose. Diese für das HES charakteristische Überproduktion von Eosinophilen wird durch ein komplexes Zusammenspiel von Transkriptions- und Wachstumsfaktoren gesteuert, insbesondere dem pro-inflammatorischen Zytokin Interleukin (IL)-5. Diese Faktoren fördern die Proliferation, das Überleben und die Migration der Eosinophilen (5, 7).

Die Freisetzung von ECP fördert die Sekretion des transformierenden Wachstumsfaktor β (Transforming Growth Factor β , TGF β), was zur Aktivierung und Proliferation von Fibroblasten sowie zur Entwicklung von Gewebefibrose führt. Auch Interleukin-1 β spielt hierbei eine Rolle. Zahlreiche Studien belegen die Beteiligung eosinophiler Infiltrationen an entzündlichen, fibrotischen Läsionen (8–11). Darüber hinaus tragen Eosinophilen durch die Expression des Faktor III (Tissue Factor, TF) aus der Koagulationskaskade sowie die Aktivierung von Thrombozyten zu einem erhöhten Thromboserisiko bei. Allergische Reaktionen können die Entzündungsprozesse zusätzlich verstärken. T-Helferzellen Typ 2 (Th2) schaffen ein IL-5-reiches Milieu, das die Migration, Infiltration und Aktivierung von Eosinophilen in betroffenen Organen fördert (11–14).

Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse zu Risikofaktoren (5). Die für das in diesem Dossier relevanten HES-Subtypen (siehe folgender Abschnitt) werden nicht durch Ethnizität beeinflusst (1).

Klassifizierung und Subtypen

Für die HE und das HES werden verschiedene Formen unterschieden. Diese Klassifikation beruht auf den unterschiedlichen Ursachen, die einer HE bzw. einem HES zugrunde liegen.

Die HE lässt sich je nach Ursprung der zugrunde liegenden Eosinophilie in klonale und reaktive Formen unterteilen. Bei der **klonalen HE** liegt eine neoplastische Erkrankung vor, bei der sich Eosinophilen aus einer genetisch veränderten, klonalen Zellpopulation bilden. Die **reaktive HE**

beschreibt eine sekundäre Erhöhung der Eosinophilen-Zahl im Blut, die nicht eigenständig entsteht, sondern aus einer anderen, zugrunde liegenden, nicht-neoplastischen Ursache hervorgeht (2, 15).

Die primäre (neoplastische) HE (HE-N) – auch als klonales HE oder neoplastisches HES (N-HES) bezeichnet – wird durch klonale myeloische oder lymphatische Neoplasien verursacht. Charakteristisch ist, dass die Eosinophilen selbst Teil des malignen Klons sind und infolge spezifischer Genmutationen vermehrt proliferieren (1, 5, 7). Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden zwei Hauptkategorien unterschieden (1):

- Myeloische / lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und definierendem Gen-Rearrangement (MLN-TK): Hierzu gehören unter anderem Fusionsgene. Die häufigste Form entsteht durch eine Deletion auf Chromosom 4q12 mit resultierender Fusion der Gene Factor Interacting with PAPOLA and CPSF1 (FIP1L1) und Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (PDGFRA) (1, 5, 7).
- Chronische eosinophile Leukämie (CEL): Diese Diagnose wird gestellt, wenn keine der definierten Tyrosinkinase-Fusionsgene nachweisbar sind, jedoch klonale zytogenetische oder molekulare Aberrationen oder ein erhöhter Blastenanteil vorliegen (1, 5, 7).

Patient:innen mit HE-N werden mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) (insbesondere Imatinib bei PDGFRA- und Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta [PDGFRB]-Rearrangements) behandelt und fallen nicht in das vorliegende AWG von Benralizumab (1, 5, 7).

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) (2, 5, 7).

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 (1). Obwohl die pathologischen T-Zellen zunächst gutartig sind, wurde in mehreren Fällen eine Progression zu einem voll ausgeprägten T-Zell-Lymphom beobachtet, was auf einen prämaligen Zustand hinweist (5, 7, 16).

Bei dem **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 (15).

Bei dem **HES-R** können zugrunde liegende Erkrankungen festgestellt werden, wie parasitäre Infektionen, allergische oder atopische Störungen sowie bestimmte hämatologische Neoplasien (z. B. Lymphome und Leukämien). Dies führt zu einer eosinophilen Expansion die durch eine Überproduktion von eosinophilen Zytokinen gekennzeichnet ist (5, 7, 17).

Das für dieses Dossier relevante AWG umfasst die Subtypen HES-L und HES-I.

Klinisches Bild und Krankheitsverlauf

Patient:innen mit HES berichten häufig über eine breite Symptomlast – im Verlauf der Erkrankung können im Median etwa zwölf unterschiedliche Beschwerden auftreten. Besonders häufig liegen Fatigue, Juckreiz, Atemnot, Husten, Bauchschmerzen, Muskelschmerzen, Durchfall und kognitive Einschränkungen vor (3, 18, 19). Die Symptome können sich im Verlauf verändern und haben einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Lebensqualität. Neben körperlichen Beschwerden ist die emotionale und soziale Belastung der Patient:innen durch das HES erheblich: Bei vielen Betroffenen sind Alltag, soziale Aktivitäten, Berufstätigkeit und Schlaf beeinträchtigt. Da ärztlich dokumentierte und patientenberichtete Symptome häufig voneinander abweichen, ist eine umfassende, multidimensionale Erfassung des Krankheitsbildes einschließlich der individuellen Krankheitslast erforderlich (18).

Der symptomatische und klinische Verlauf des HES ist heterogen und kann hinsichtlich Ausprägung und Dynamik erheblich variieren. Die Bandbreite reicht von milden, kaum behandlungsbedürftigen Episoden bzw. Krankheitsschüben bis zu schweren, akut lebensbedrohlichen Komplikationen (16). Bei einem Teil der Patient:innen kommt es zu einer einzelnen Episode, die nach variabler Dauer entweder ohne spezifische Therapie oder unter Kortikosteroidtherapie abklingt und nicht rezidiert. Bei anderen Patient:innen kommt es zu wiederholten Episoden mit vollständigen Remissionsphasen zwischen den Ereignissen. Intervalldauer und Ausprägung der Episoden können dabei deutlich variieren. Bei Patient:innen mit rezidivierendem Verlauf zeigen die einzelnen Schübe häufig ein ähnliches Muster klinischer Manifestationen. Ein weiterer Teil der Patient:innen zeigt einen chronisch-persistierenden Verlauf mit kontinuierlicher Krankheitsaktivität, häufig im Zusammenhang mit Kortikosteroidabhängigkeit und der Notwendigkeit mehrerer Therapieoptionen (16, 20).

Die klinische Heterogenität der jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre) ist grundsätzlich mit der im Erwachsenenalter vergleichbar (21, 22).

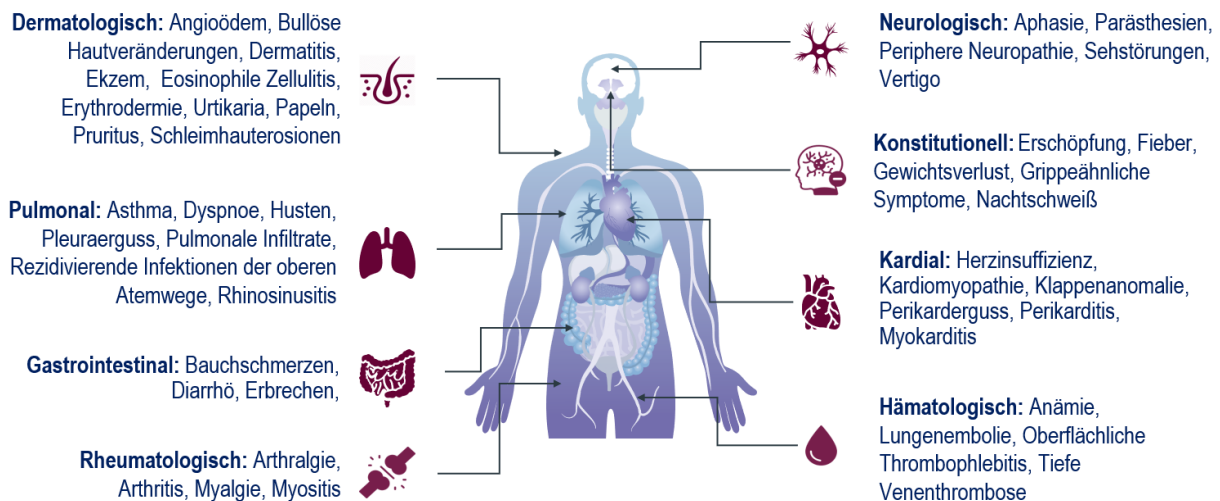


Abbildung 3-1: Klinische Manifestation des HES

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach Ogbogu et al. und Wechsler et al. (19, 23)

Die klinischen Manifestationen des HES können, wie in Abbildung 3-1 dargestellt, verschiedene Organe und Systeme betreffen:

- **Gastrointestinal:** Die Beteiligung des GI-Trakts kann sich als Kolitis, Enterokolitis, eosinophile Gastritis, chronisch aktive Hepatitis oder fokale Leberläsionen äußern. Typische Symptome sind Dysphagie, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (11, 24).
- **Dermatologisch:** Dermatologische Manifestationen reichen von Ekzemen, Erythrodermie, Lichenifizierung, Dermographismus, Urtikaria bis zu Angioödem. Auffällige kutane Symptome können auf das HES-L hindeuten. Hautläsionen treten häufig am Rumpf und an den Extremitäten auf. In seltenen Fällen können schwerere Hautmanifestationen zu Schleimhautulzerationen im GI-Trakt führen (11, 25, 26).
- **Kardial:** Herzschäden zählen zu den gravierenderen Komplikationen des HES und können den Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflussen. Die Pathogenese ist vielschichtig: Eosinophilen wandern in das Herzgewebe ein und setzen dort eine Vielzahl toxischer Substanzen frei. Dies führt zunächst zu einer Schädigung des Endokards, die sich durch die Bildung von wandständigen Thromben bemerkbar macht und das Risiko für thromboembolische Ereignisse stark erhöht. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer fortschreitenden Verdickung und Fibrosierung des Endokards, wodurch eine restriktive Kardiomyopathie entstehen kann. Auch die Herzklappen können betroffen sein – Fibrose und Thrombenbildung können zu Klappeninsuffizienzen führen (27). Klinisch äußert sich die kardiale Beteiligung durch Symptome ähnlich einer Herzinsuffizienz wie Atemnot, Brustschmerzen, Husten und Palpitationen. Darüber hinaus können Zeichen einer Perikarditis, Myokardischämie oder das Auftreten intrakardialer Thromben beobachtet werden (11, 28, 29).

- **Pulmonal:** Pulmonale Manifestationen äußern sich klinisch in einer obstruktiven Atemwegssymptomatik mit Dyspnoe, Husten und pfeifenden Atemgeräuschen. Radiologisch lassen sich häufig Pleuraergüsse, vergrößerte Lymphknoten und pulmonale Embolien nachweisen. Histologisch sind eosinophile Infiltrate charakteristisch (30).
- **Neurologisch:** Neurologische Manifestationen können zentral (Enzephalopathie, organisches Psychosyndrom) oder peripher (periphere Neuropathie, Mononeuropathie multiplex, autonome Neuropathie, Polymyositis) auftreten. Periphere Symptome machen über die Hälfte der neurologischen Beschwerden beim HES aus (11, 31).

Für die im vorliegenden AWG relevanten HES-Subtypen sind folgende Symptome charakteristisch:

Patient:innen mit **HES-L** entwickeln häufig kutane Symptome als primäre Manifestation wie Juckreiz, Urtikaria, Ekzeme, makulopapulöse Ausschläge und Angioödeme (1). Auch die Beteiligung der Gelenke mit Gelenkschmerzen 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 (32).

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 (32). Umgekehrt sind kutane Manifestationen – die vor allem für das HES-L charakteristisch sind – bei HES-I vergleichsweise selten (15).

Diagnostik

Die Diagnose des HES setzt voraus, dass eine persistierende HE vorliegt, Organschäden nachweisbar sind und andere Ursachen für die Organmanifestationen ausgeschlossen wurden. Zentrales Ziel ist die sichere Unterscheidung zwischen einer klonalen/neoplastischen und einer reaktiven zugrunde liegenden HE, da dies die Therapie und Prognose maßgeblich beeinflusst (5, 7, 11).

Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) ist die diagnostische Grundstrategie analog zum Erwachsenenalter. Im jugendlichen Setting werden jedoch sekundäre Ursachen einer HE/HES (u. a. parasitär, medikamentös, atopisch sowie primäre Immundefekte) vergleichsweise häufiger beschrieben. Entsprechend ist eine strukturierte, systematische Abklärung sekundärer Ursachen besonders relevant (21, 22, 33).

Bei Patient:innen mit mehreren ungeklärten Symptomen wie Atemnot, Brustschmerzen, Husten, Fieber, Schüttelfrost, Herzklopfen, Gastritis oder anderen dermatologischen Beschwerden wie Ekzeme oder Dermatitis kann durch eine Messung des AEC im peripheren Blut eine Eosinophilie festgestellt werden (11). Im weiteren Schritt ist eine ausführliche

Anamnese wichtig. Hierzu gehört auch der Ausschluss potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch bestehende Medikationen (inkl. Nahrungsergänzungsmittel). Die parasitologische Diagnostik ist ein weiterer zentraler Bestandteil. Zusätzlich können Reiseanamnese und das soziale Umfeld der Patient:innen Hinweise auf mögliche Expositionen – insbesondere zu parasitären Infektionen – geben (11, 17).

Sollten die Diagnosekriterien für ein HES erfüllt sein, sind weiterführende Untersuchungen zur Abgrenzung der HES-Subtypen erforderlich. Zu den initialen Laboruntersuchungen gehören das Differenzialblutbild, umfassende Blutchemie, Leberwerte, Nierenfunktionstests, Kreatinkinase und Troponin. Ergänzend werden diagnostische und bildgebende Verfahren eingesetzt, darunter Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiographie, Lungenfunktionstests, Röntgenaufnahme des Thorax, Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen sowie gegebenenfalls Gewebebiopsien (5, 11). Zudem sind molekulargenetische und zytogenetische Analysen auf relevante Fusionsgene und Punktmutationen erforderlich (5, 11). Um klonale Erkrankungsformen zu identifizieren und gezielt zu therapieren, ist der Nachweis von PDGFRA- oder PDGFRB-Mutationen entscheidend (1). Zusätzlich sollten spezifische Biomarker erhoben werden: Serum-Tryptase (häufig erhöht bei HE-N), Serum-Vitamin B12 (erhöht bei HE-N) und Serum-Immunglobuline (Ig) (insbesondere IgE; typischerweise erhöht bei HES-L) (5, 11). Diagnostisch wegweisend für das HES-L sind ein erhöhtes IgE und auch aberrante T-Zell-Phänotypen (z. B. Cluster of Differentiation [CD]3–CD4+) sowie der Nachweis einer T-Zell-Klonalität. Histologisch finden sich in Haut- oder Lymphknotenbiopsien klonale T-Zellen und Eosinophilen, während das Knochenmark meist normale Karyotypen zeigt (15, 32, 34, 35). Da eine T-Zell-Phänotypisierung/Klonalitätsdiagnostik bei ≤ 18 -Jährigen nicht immer regelhaft erfolgt, kann dies zur Unterdiagnostik eines HES-L führen (21, 22). Das HES-I wird als Ausschlussdiagnose gestellt, wenn weder klonale Marker noch sekundäre Ursachen der Eosinophilie nachweisbar sind (1, 15).

Prognose

Die Prognose des HES hängt aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung maßgeblich von der frühzeitigen Diagnose und der raschen Einleitung einer geeigneten Therapie ab. In den letzten Jahrzehnten konnte eine deutliche Verbesserung der Prognose beobachtet werden. Etwa 80–90 % der Patient:innen mit HES überleben mindestens fünf Jahre nach Diagnosestellung. Patient:innen mit HES-L haben kurzfristig vergleichbare Überlebenschancen wie Patient:innen mit HES-I, allerdings sind regelmäßige Kontrollen zum Monitoring einer möglichen Progression zum Lymphom wichtig (1, 16, 34, 36, 37). Die Prognose bleibt dennoch stark abhängig vom Grad der Organbeteiligung, insbesondere kardialen Komplikationen, sowie dem Risiko einer malignen Transformation. Bei mehr als der Hälfte der Patient:innen mit HES-I zeigt sich beispielsweise bereits zu Beginn der Erkrankung eine Beteiligung von mindestens drei Organsystemen. Nach einem Jahr Nachbeobachtung liegt dieser Anteil bei über 60 % der Betroffenen (38). Allgemein zählen zu den schwerwiegenden Komplikationen des HES-I Leukämien, irreversible Herzinsuffizienz, Endokarditis und schwere restriktive Kardiomyopathie (11, 16).

Für jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) ist die Prognose insgesamt mit der im Erwachsenenalter vergleichbar: In der oben eingeführten retrospektiven NIH-Kohorte ist die mediane Krankheitsdauer der jugendlichen und der erwachsenen Patient:innen ähnlich (65,5 vs. 64 Monate), das Ansprechen auf systemische Kortikosteroide vergleichbar (88 % vs. 83 %) und Remissionen unter HES-gerichteter Therapie ähnlich häufig (9 % vs. 8 %) (21).

Negative Prognosefaktoren des HES-L sind ein höheres Lebensalter, niedrige Hämoglobinwerte, Hepatosplenomegalie, das Vorliegen bestimmter Mutationen (z. B. TET2, ASXL1, KIT, JAK2, TP53) sowie ein steroidrefraktärer Verlauf (1).

Insgesamt zeigt sich, dass eine frühzeitige Diagnose und eine pathogeneseorientierte Therapie entscheidend für den Krankheitsverlauf sind. Die Prognose ist heterogen und hängt wesentlich vom Subtyp, dem Grad und der Irreversibilität der Organbeteiligung, genetischen Veränderungen und dem Therapieansprechen ab (1, 16).

Charakterisierung der Zielpopulation

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 (39).

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 (1, 19). Die Inzidenzrate wird bei erwachsenen Patient:innen weder von Ethnizität noch Geschlecht beeinflusst (1, 3, 40).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Therapie

Die Behandlung des HES ist grundsätzlich abhängig vom Subtyp, Ursache und Schweregrad (11). Die Unterscheidung der verschiedenen HE- und HES-Subtypen ist in Abschnitt 3.2.1 unter „Klassifizierung und Subtypen“ beschrieben. Da die HE-N und das HES-R nicht Teil des AWG sind, wird auf die Therapie dieser Formen nicht eingegangen.

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 (11). Der Zeitpunkt der Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, insbesondere nach dem Ausmaß der HE und den Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient:innen (11). Für den Therapiebeginn wird ein AEC von $1,5\text{--}2 \times 10^9/\text{L}$ als Schwellenwert empfohlen, obgleich schwer zu prognostizieren ist, ab welcher Dauer und Schwere der Eosinophilie Gewebeschäden hervorgerufen werden. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Einleitung einer Therapie ausschließlich anhand eines bestimmten AEC ohne Nachweis von Organschäden nahelegen (1).

Die Behandlung des HES beginnt in der Regel mit hochdosierten Kortikosteroiden. Sie gelten als Mittel der ersten Wahl zur Verlangsamung und/oder Vorbeugung von Organschäden (1, 2, 5, 22). Nach der Kortikosteroidgabe sinkt die Zahl der Eosinophilen im Blut meist zeitnah ab. Die Steroidtherapie kann bei Patient:innen, die eine Langzeitbehandlung benötigen, durch Nebenwirkungen erschwert werden. Wenn zur Kontrolle der Symptome eine Dosis über der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednisolonäquivalent/Tag erforderlich ist, sollte frühzeitig eine steroidsparende Therapie erwogen werden. Je nach Schweregrad können andere Immunsuppressiva wie Methotrexat (MTX), Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Cyclophosphamid in Betracht gezogen werden – im AWG des HES jeweils in der Off-Label-Anwendung (5, 22, 41). Eine zytoreduktive Behandlung mit Hydroxyurea oder IFN α ist bei den Subtypen HES-L und HES-I von nachrangiger Bedeutung und kann bei Steroidrefraktärität oder -intoleranz zum Einsatz kommen (1, 2).

Bei einem unzureichend kontrolliertem HES werden bei erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) zusätzlich Biologika, die in den IL-5-Signalweg eingreifen als *Add-on*-Therapie eingesetzt. IL-5 spielt eine zentrale Rolle bei der Rekrutierung, Aktivierung und beim Überleben von Eosinophilen. Durch die Biologikaentwicklung hat sich in den letzten Jahren die Therapie des HES deutlich weiterentwickelt (42). Seit 2022 steht für erwachsene Patient:innen mit Mepolizumab eine zugelassene Behandlungsoption bei unzureichend kontrolliertem HES zur Verfügung (43). Mepolizumab ist ein vollständig humanisierter, monoklonaler IgG-Antikörper, der die Bindung von IL-5 an den IL-5-Rezeptor auf Eosinophilen hemmt und so deren Überleben und die TGF β -Produktion reduziert. In der Zulassungsstudie konnten unter einer Behandlung mit Mepolizumab die Eosinophilen und die Zahl von HES-Krankheitsschüben signifikant vermindert werden und Steroide eingespart werden (44). Mepolizumab richtet sich direkt gegen IL-5, während Benralizumab den IL-5-Rezeptor blockiert (1).

Sowohl das zu bewertende Arzneimittel Benralizumab als auch die zVT Mepolizumab für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) werden bei unzureichend kontrolliertem HES als *Add-on*-Therapie eingesetzt. Beide Wirkstoffe greifen gezielt in die entzündungsfördernden Prozesse ein. Allerdings bestand für Benralizumab bisher keine Zulassung im vorliegenden AWG. Für Benralizumab und Mepolizumab besteht in der Europäischen Union (EU) jeweils bereits eine Zulassung für die Behandlung von schwerem eosinophilen Asthma (SEA) und der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Mepolizumab ist im betrachteten AWG für die *Add-on*-Therapie für das unzureichend kontrollierte HES ohne eine erkennbare nicht-hämatologische sekundäre Ursache für erwachsene Patient:innen zugelassen (39, 43).

Therapeutischer Bedarf

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. Therapieresistenzen und Nebenwirkungen unter konventionellen Therapien beeinträchtigen die Lebensqualität von Patient:innen erheblich und führen häufig zu Therapieabbrüchen. Besonders betroffen sind Patient:innen durch ausgeprägte Fatigue, Einschränkungen im persönlichen und beruflichen Alltag sowie durch psychische Belastungen (18, 38, 45).

Eine US-amerikanische Querschnittsstudie, in der 54 Patient:innen mit HES mittels Onlinebefragung zu Symptomen, Lebensqualität und Diagnoseweg befragt wurden, hat gezeigt, dass viele Betroffene vor Diagnosestellung mindestens vier Ärzt:innen aufsuchen mussten. Nahezu die Hälfte war aufgrund der HES-Symptome gezwungen, berufliche Tätigkeiten aufzugeben (46). In einer retrospektiven, observativen Kohortenstudie lag der mediane Zeitabstand zwischen der ersten Messung erhöhter Eosinophilen bis zur Diagnosestellung des HES bei 22,5 Monaten. Bei einem $AEC \geq 1,5 \times 10^9/L$ lag die Zeitspanne bei 13,1 Monaten bis zur HES-Diagnose (47).

Krankheitsschübe können bestehende Organdysfunktionen verschlechtern oder neue Organschäden verursachen. Besonders wichtig ist die Vermeidung schwerer Organkomplikationen – etwa kardialer Beteiligung – da diese mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (4, 48). Solche akuten Phasen erfordern oft eine Anpassung des Therapieplans, etwa durch Dosiserhöhungen oder zusätzliche Medikamente (41, 49, 50). Konventionelle Therapien wie Kortikosteroide, Immunsuppressiva und zytoreduktive Behandlungen können zu Therapieresistenz und erheblichen Nebenwirkungen führen (18, 23, 51, 52). Insbesondere bei Jugendlichen ist eine längerfristige systemische Kortikosteroidexposition kritisch und mit relevanten Langzeitfolgen verbunden. In einem pädiatrischen Fallbericht wurden u. a. Wachstumsverzögerung, Störungen der pubertären Entwicklung, Beeinträchtigung der Knochenmineralisation, erhöhte Infektanfälligkeit sowie organspezifische Toxizität beschrieben (53, 54). Insgesamt erleben sowohl jugendliche als auch erwachsene Patient:innen trotz dieser Therapien weiterhin Krankheitsschübe (19, 23, 55).

Die heterogene Ausprägung der Erkrankung sowie das Fehlen übergeordneter Leitlinien erschweren die Behandlung. Für viele Patient:innen im vorliegenden AWG besteht zudem ein hoher Bedarf an weiteren Therapieoptionen, da nicht alle erwachsenen Patient:innen gleichermaßen gut auf die bis zur Zulassung von Benralizumab einzige zielgerichtete Therapie Mepolizumab ansprechen und ein Teil der Patient:innen unter der Behandlung mit Mepolizumab lediglich verzögerte oder unvollständige Remissionen erreicht (44, 56). Aus diesem Grund besteht ein therapeutischer Bedarf an zusätzlichen, wirksamen und verträglichen Behandlungsoptionen für das HES. Für jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre; KG mind. 35 kg, TP2) war demgegenüber im vorliegenden AWG bis zur Zulassung von Benralizumab keine zugelassene, zielgerichtete Therapieoption verfügbar, sodass hier ausschließlich die beschriebene Basistherapie eingesetzt werden konnte. Für diese Patient:innen ist der therapeutische Bedarf weiterhin als hoch einzuschätzen, da in dieser Altersgruppe vor der Zulassung von Benralizumab keine zugelassene, zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung stand und die Behandlung bislang überwiegend auf systemischen Kortikosteroiden sowie weiteren, häufig langfristig einzusetzenden Therapieoptionen wie Immunsuppressiva oder zytoreduktiven Substanzen basiert. Diese Therapien sind mit einem relevanten Nebenwirkungs- und Belastungspotenzial verbunden, das im Wachstums- und Entwicklungsalter besonders kritisch zu bewerten ist. In dieser Lebensphase können therapiebedingte Effekte nicht nur vorübergehend, sondern potenziell nachhaltig in physiologische Reifungsprozesse eingreifen und mit langfristigen gesundheitlichen Einschränkungen einhergehen (53, 54).

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die diagnostische Einordnung des HES komplex: Die Abgrenzung der verschiedenen Subtypen ist oft schwierig und verlässliche, prädiktive Marker für den Krankheitsverlauf sind nicht etabliert. Zudem sind die derzeitigen Diagnosekriterien außerhalb spezialisierter Einrichtungen teilweise nur begrenzt anwendbar. Uneinheitliche Regelungen der Überweisungswege zu Fachärzt:innen sowie krankheitsspezifische Aktivitätsscores zur Bewertung von Behandlungseffekten erschweren die Diagnostik (23).

Vor diesem Hintergrund ist eine stärkere Aufmerksamkeit für das HES in der medizinischen Versorgung und Öffentlichkeit notwendig. Zudem sind der Aufbau von Versorgungsnetzwerken sowie die Entwicklung klarer, praxistauglicher Leitlinien von zentraler Bedeutung, um im Verdachtsfall eine strukturierte Überweisung an multidisziplinäre Fachzentren zu ermöglichen, mit dem Ziel einer früheren Diagnosestellung und Therapieeinleitung (57).

Zusammenfassend besteht bei erwachsenen und jugendlichen Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache ein hoher therapeutischer Bedarf an zusätzlichen wirksamen und gut verträglichen, möglichst zielgerichteten Behandlungsoptionen. Trotz verfügbarer konventioneller Therapien und der bislang einzigen zielgerichteten Therapieoption Mepolizumab bleibt bei einem Teil der Patient:innen die Krankheitskontrolle unzureichend; anhaltende Symptome, rezidivierende Krankheitsschübe, drohende oder fortschreitende Organschäden sowie die Belastung durch Nebenwirkungen und Langzeitgebrauch unspezifischer Therapien führen zu einer erheblichen Krankheitslast. Benötigt werden daher Therapien, die die eosinophile Krankheitsaktivität nachhaltig kontrollieren, Schübe und Organkomplikationen verhindern, den Bedarf an belastenden Begleittherapien verringern und so Lebensqualität und Alltagsfunktion verbessern (4, 19, 55).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Benralizumab

Benralizumab ist ein anti-eosinophiler, humanisierter, afukosylierter, monoklonaler Antikörper (IgG1κ), der mit hoher Affinität und Spezifität an die alpha-Untereinheit des menschlichen IL-5-Rezeptors (IL-5Rα) bindet. Dieser Rezeptor wird spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und gewissen Basophilen exprimiert. Durch das Fehlen von Fucose im kristallisierbaren Fragment (Fragment Crystallizable, Fc)-Bereich weist Benralizumab eine hohe Affinität zu γ-Fc-Rezeptoren vom Typ 3 (FcγRIII-Rezeptoren) auf Immuneffektorzellen wie natürlichen Killerzellen (NK) auf. Dies führt zu einer verstärkten antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC) und damit zur Apoptose von Eosinophilen und Basophilen, wodurch die eosinophile Entzündung effektiv reduziert wird (39).

Benralizumab bietet Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES eine gut verträgliche, zielgerichtete und schnell wirksame Therapieoption, die alle vier Wochen als subkutane (subcutaneously, s.c.) Injektion gegeben wird. Benralizumab reduziert Krankheitsschübe, minimiert den Bedarf an Dosiserhöhungen von oralen Kortikosteroiden und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Durch die Reduzierung von HES-Schüben, der Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität sowie die nachhaltige Senkung der Eosinophilen-Zahl, kann Benralizumab das potenziell assoziierte Fortschreiten organspezifischer Erkrankungen im Verlauf begrenzen (58).

Im vorliegenden AWG war für die erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) Mepolizumab bis zur Zulassung von Benralizumab die einzige zielgerichtete, zugelassene Therapie für Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache. Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) war demgegenüber im vorliegenden AWG bis zur Zulassung von Benralizumab keine zugelassene, zielgerichtete Therapie verfügbar, sodass hier ausschließlich die beschriebene Basistherapie eingesetzt werden konnte. Mepolizumab neutralisiert IL-5 und hemmt dadurch die Reifung sowie das Überleben von Eosinophilen im Knochenmark, was zu einer starken, jedoch unvollständigen Verringerung der Eosinophilen im Blut und Gewebe führt. Benralizumab hingegen bindet direkt an den IL-5-Rezeptor auf Eosinophilen und Basophilen sowie deren Vorläuferzellen und bewirkt über die ADCC eine nahezu vollständige Depletion dieser Zellen in den bisher untersuchten Geweben (39, 59). Dieser breitere und potentere Wirkmechanismus von Benralizumab gegenüber Mepolizumab legt nahe, dass Patient:innen mit unzureichender Krankheitskontrolle unter Mepolizumab von Benralizumab profitieren können (42, 60). Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) ergibt sich mit Benralizumab eine erstmalig im AWG zugelassene Therapiemöglichkeit.

Eine Single-Center-Erfahrungsstudie mit 59 Fällen zeigt, dass Patient:innen ohne Ansprechen auf Mepolizumab unter Benralizumab eine klinische Remission erzielen können (61). Zusätzlich bestätigen Daten aus Asthma- und EGPA-Studien, dass ein Wechsel von Mepolizumab zu Benralizumab bei Non-Respondern häufig mit einer verbesserten Krankheitskontrolle, einer höheren Remissionsrate, einer signifikanten Reduktion von Exazerbationen und des oralen Kortikosteroidbedarfs sowie einer Steigerung der Lebensqualität einhergeht (62–68).

Bei der NATRON-Studie (siehe Modul 4) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie mit anschließender OLE-Phase. Diese zeigt, dass Benralizumab die Therapieziele im AWG in besonderem Maße adressiert: Die Behandlung mit Benralizumab führt zu einer deutlichen Reduktion der HES-Schubrate, einem um 65 % verringerten Risiko für einen ersten Schub und zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum ersten hämatologischen Rezidiv bei einer Risikoreduktion von 92 % gegenüber Placebo. Im Benralizumab-Arm zeigte sich im Vergleich zum Placebo-Arm eine signifikante Verbesserung der Fatigue, der von den Patient:innen berichteten Veränderung des Gesundheitszustands (Patient Global Impression of Change [PGI-C]) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Short Form-36 Version 2 (SF-36v2)-Fragebogens. Darüber hinaus verbesserte sich auch 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 ähnlich dem im Placebo-Arm (69).

Darüber hinaus unterscheidet sich Benralizumab von Mepolizumab im praktischen Anwendungsaufwand. Die Behandlung erfolgt einmal monatlich mit einer einzelnen 30-mg-Injektion, während für Mepolizumab drei separate Injektionen erforderlich sind (39, 43). Der geringere Injektionsaufwand pro Behandlungstermin kann die Handhabung der Therapie erleichtern und zu einer besseren Praktikabilität im Versorgungsalltag beitragen. Dies könnte Patient:innen, die bereits mit Mepolizumab behandelt werden, dazu bewegen, einen Wechsel zu Benralizumab in Erwägung zu ziehen.

Benralizumab stellt somit eine neue zielgerichtete Therapiemöglichkeit 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 dar. In der klinischen Anwendung ist Benralizumab bereits als *Add-on*-Therapie zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas und der EGPA etabliert und zeigt bei schwerem eosinophilem Asthma bereits ein gutes Langzeitsicherheitsprofil (39). Zusammenfassend zeigte Benralizumab in der placebokontrollierten NATRON-Studie signifikante und klinisch relevante Vorteile bei zentralen Aspekten der Krankheitskontrolle bei erwachsenen Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache. Unter Benralizumab wurden HES-Schübe sowie die annualisierte Schubrate pro Patientenjahr reduziert. Zudem war das Risiko für ein hämatologisches Rezidiv signifikant geringer und die Fatiguesymptomatik signifikant verbessert. Diese Ergebnisse unterstreichen den therapeutischen Stellenwert von Benralizumab als zusätzliche zielgerichtete Behandlungsoption in einer bislang begrenzten Therapielandschaft. Mit Benralizumab steht damit neben Mepolizumab eine weitere zugelassene zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die insbesondere für Patient:innen von Relevanz sein kann, bei denen unter bisherigen Therapien keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird. Darüber hinaus ist mit Benralizumab pro Behandlungstermin ein geringerer Injektionsaufwand verbunden, was die praktische Handhabung der Therapie erleichtern kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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 (39).

Für das HES liegen insgesamt nur sehr wenige epidemiologische Daten vor und insbesondere die Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz ist limitiert. Das HES ist weltweit als seltene Erkrankung eingestuft und umfasst eine Gruppe von seltenen und heterogenen Erkrankungen mit einem breiten Spektrum organschädigender Manifestationen und Symptomen, die sowohl unspezifisch als auch organspezifisch sein können (2, 3, 20). Diagnostik und Therapie des HES erfordern ein hohes Maß an Expertenwissen (siehe Abschnitt 3.2.1). Entsprechend existieren weltweit nur sehr wenige Melderegister und Studien, die die Epidemiologie des HES erfassen. Auch Orphanet stellt keine Werte zur Prävalenz der Erkrankung bereit (6).

Im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche wurden die in Tabelle 3-1 dargestellten Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz der Eosinophilie, der HE sowie des HES identifiziert. Für jugendliche Patient:innen im Alter von 12–17 Jahren konnte hingegen keine Literatur zur Inzidenz und Prävalenz der Eosinophilie, der HE oder des HES identifiziert werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-1: Überblick veröffentlichter Daten zur Epidemiologie von Eosinophilie/HE/HES weltweit

Region	Land	Autor	Jahr	Erhebungs- zeitraum	Studien- population	Inzidenzrate	Prävalenzrate	Methodik
Eosinophilie								
Pro 100.000 Personen/-jahre ^{a,b}								
Europa	<i>Eosinophilie</i>							
	Spanien	Monsalve Arteaga et al.	2020	2016	63.941	-	13.475	Deskriptive Querschnittsstudie
	Dänemark (Geflüchtete in Dänemark) ^c	Lanng et al.	2025	2014–2018	793	-	6.810	Retrospektive Analyse
	Dänemark	Andersen et al.	2015	2000–2010	359.950	-	4.002	Retrospektive Analyse
	<i>Eosinophilie mit mindestens einer HES-Therapie</i>							
	Deutschland	GSK	2021	2014–2019	4.000.000	2,56–4,17 ^d	6,33–11,74 ^d	Krankenkassendaten-analyse, Literaturdaten
Amerika	USA	Le et al.	2020	2015–2016	8.116	-	8.200	Retrospektive Analyse
	Kanada	Brigden and Graydon	1997	n. a.	195.300	115	-	Retrospektive Analyse
Asien	Thailand	Ananchaisarp et al.	2022	2018	10.299	-	9.593	Retrospektive Analyse
	Süd-Korea	Kim et al. ^e	2009	2007	41.137	-	12.201	Retrospektive Analyse
Spanne Inzidenz/Prävalenz der Eosinophile pro 100.000 Personen/-jahre^{a,b,f}						2,56–115^f	4.002–13.475^f	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Region	Land	Autor	Jahr	Erhebungs- zeitraum	Studien- population	Inzidenzrate	Prävalenzrate	Methodik
Hypereosinophilie								
Pro 100.000 Personen/-jahre ^{a,b}								
Europa	Deutschland	GSK	2021	2014–2019	4.000.000	0,95–1,54	2,34–4,34	Krankenkassendaten-analyse, Literaturdaten
	Italien	Rondoni et al.	2015	2012	574.380	-	79	Retrospektive Analyse
Amerika	USA	Le et al.	2020	2015–2016	8.116	-	140	Retrospektive Analyse
Asien	Thailand	Ananchaisarp et al.	2022	2018	10.299	-	738	Retrospektive Analyse
	Indien	Sreedhara-nunni et al.	2018	2009–2016	125	-	0,5–1	Retrospektive Analyse und prospektive Auswertung
	Süd-Korea	Kim et al. ^c	2009	2007	41.137	-	907	Retrospektive Analyse
Spanne Inzidenz/Prävalenz der HE pro 100.000 Personen/-jahre^{a,b}						0,95–1,54	0,5–907	
Pro 100.000 Eosinophilie-Patient:innen								
Asien	Thailand	Ananchaisarp et al.	2022	2018	10.299	-	8.097 HE-Fälle pro 100.000 Eosinophilie-Patient:innen	Retrospektive Analyse
	Süd-Korea	Kim et al. ^c	2009	2007	41.137	-	7.431 HE-Fälle pro 100.000 Eosinophilie-Patient:innen	Retrospektive Analyse
	Israel	Sade et al.	2007	1999–2000	100	-	67.000 HE-Fälle pro 100.000 Eosinophilie-Patient:innen	Retrospektive Analyse
	Indien	Mahto et al.	2023	n. a.	100	-	40.000 HE-Fälle pro 100.000 Eosinophilie-Patient:innen	Retrospektive Analyse

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Region	Land	Autor	Jahr	Erhebungs- zeitraum	Studien- population	Inzidenzrate	Prävalenzrate	Methodik
Hypereosinophiles Syndrom								
Pro 100.000 Personen/-jahre ^{a,b}								
Europa	Deutschland	GSK	2021	2014–2019	4.000.000	0,07–0,12	0,18–0,33	Krankenkassendaten- analyse, Literaturdaten
	Deutschland	Hellmich et al.	2022	2014–2019	4.000.000	3,95	10,44	Krankenkassendatenanalyse
	Italien	Rondoni et al.	2015	2012	574.380	-	0,034 % ^g (Auswertung 1)	Retrospektive Analyse
							0,14 % ^g (Auswertung 2)	
	Groß- britannien	Requena et al.	2021	2010–2018	22.000.000	< 0,04–0,17	0,15–0,89	Retrospektive Analyse
	EU	EMA ^h	2010	n. a.	n. a.	-	1,5	n. a.
Amerika	USA	Ruan et al.	2020	2004–2015	373	0,04	-	Retrospektive Analyse
	USA	Crane et al.	2010	2001–2005	131	0,018–0,036	0,315–6,3	Retrospektive Analyse
Spanne Inzidenz/Prävalenz des HES pro 100.000 Personen/-jahre^{a,b}						< 0,04–3,95	0,15–10,44ⁱ	
Pro 100.000 HE-Patient:innen								
Europa	Frankreich	Peju et al.	2018	2009–2015	298	-	3.145 HES-Fälle pro 100.00 HE-Patient:innen	Retrospektive Analyse
Amerika	USA	Li et al.	2021	2000	84	-	11.905 HES-Fälle pro 100.000 HE-Patient:innen	Retrospektive Analyse
Asien	Indien	Sreedhara- nunni et al.	2018	2009–2016	125	-	32.148 HES-Fälle pro 100.000 HE-Patient:innen	Retrospektive Analyse

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Region	Land	Autor	Jahr	Erhebungs- zeitraum	Studien- population	Inzidenzrate	Prävalenzrate	Methodik
a: Inzidenz: Angabe als Fälle pro 100.000 Personenjahre. b: Prävalenz: Angabe als Fälle pro 100.000 Personen. c: Die Studie untersuchte in Dänemark neu angekommene Geflüchtete, die im Rahmen des dänischen Gesundheitsprogramms eine Erstuntersuchung erhielten. Die Hauptherkunftsländer waren Syrien, Eritrea, Iran und Afghanistan. d: Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz wurden nicht nur Blutwerte berücksichtigt, die Patient:innen mussten zusätzlich mit mindestens einer der zur Behandlung des HES empfohlenen Therapien behandelt werden. Das IQWiG gibt an, dass zu diesen Daten Unsicherheiten bestehen. Es kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass alle relevanten Patient:innen der Studienpopulation hinreichend spezifisch erfasst wurden (70). e: Die Publikation liegt bis auf den englischen Abstract nur auf Koreanisch vor. Die erforderlichen Informationen wurden mithilfe eines Übersetzungstools übersetzt. f: Angabe des Ranges ohne Berücksichtigung der Informationen aus GSK 2021 (71). g: Die Prävalenzangabe bezieht sich nicht auf 100.000 Personen, sondern ist eine Prozentangabe, die sich auf die Bevölkerung aus dem Großraum Romagna (1.124.866 Einwohner:innen) im Jahr 2012 bezieht. h: Hinweis: Die Orphan-Designation für Mepolizumab zur Behandlung des HES ist offiziell zurückgezogen, bleibt jedoch zugänglich und wird weiterhin häufig als Referenz genutzt, so zuletzt beispielsweise in der Publikation von Hwee et al. aus dem Jahr 2023 (50). i: Angabe des Ranges ohne Berücksichtigung der Informationen aus der Publikationen von Rondoni et al. (72, 73). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (50, 71–90)								

Insgesamt bestätigt die identifizierte Literatur mit Angaben zur Inzidenz und/oder Prävalenz der Eosinophilie, der HE und/oder des HES die Heterogenität der Erkrankung (siehe Tabelle 3-1). Für die Eosinophilie werden weltweit Inzidenzraten zwischen 2,56 und 115 pro 100.000 Personenjahre sowie Prävalenzraten zwischen 4.002 und 13.475 pro 100.000 Personen berichtet.

Angaben zur Inzidenz und Prävalenz für Deutschland konnten lediglich in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Mepolizumab im AWG des unzureichend kontrollierten HES identifiziert werden. In dem Dossier zu Mepolizumab werden auf Basis einer Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Routinedatenanalyse eine Inzidenzrate der Eosinophilie (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]-10 D72.1/D47.5) zwischen 2,56 und 4,17 pro 100.000 Personenjahre sowie eine Prävalenzrate zwischen 6,33 und 11,74 pro 100.000 Personen berichtet (71). Die Schätzung berücksichtigt nicht nur Blutwerte, sondern setzt zusätzlich die Behandlung mit mindestens einer für das HES empfohlenen Therapie voraus, wodurch die Daten nur eingeschränkt mit den übrigen Studien aus Tabelle 3-1 vergleichbar sind. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) weist in der Nutzenbewertung zu Mepolizumab darauf hin, dass diese Daten mit Unsicherheiten behaftet sind, da eine vollständige und spezifische Erfassung aller relevanten Patient:innen nicht gewährleistet werden kann (70).

In der identifizierten Literatur ist für die HE lediglich eine deutsche Inzidenzangabe verfügbar, die aus dem Mepolizumab-Dossier stammt. Diese liegt bei 0,95–1,54 pro 100.000 Personenjahre. Die berichteten Prävalenzraten variieren erheblich und reichen von 0,5–907 pro 100.000 Personen (siehe Tabelle 3-1). Für Deutschland liegen keine bevölkerungsbasierten Studiendaten vor. Die einzige verfügbare Quelle ist auch hier das oben aufgeführte Mepolizumab-Dossier. Dort wird die Prävalenzrate der HE ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) auf 2,34–4,34 pro 100.000 Personen geschätzt.

Die internationale Literatur berichtet für das HES Inzidenzraten zwischen $< 0,04$ und 3,95 pro 100.000 Personenjahre sowie Prävalenzraten zwischen 0,15 und 10,44 pro 100.000 Personen (siehe Tabelle 3-1). Für Deutschland liegen zwei relevante Analysen vor: das Nutzenbewertungsverfahren zu Mepolizumab und eine Publikation von Hellmich et al. (84). Beide Analysen basieren auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), und damit auf denselben Daten, die anonymisierte GKV-Routinedaten von rund 8 Millionen Versicherten enthält. Die Grundlage der Analysen bildet eine repräsentative Stichprobe von rund 4 Millionen Patient:innen pro Jahr, die repräsentativ die deutsche Bevölkerung abbildet. Zwischen den Analysen ergeben sich jedoch Unterschiede in der Methodik. Das Mepolizumab-Dossier kombiniert die GKV-Routinedaten des InGef mit Literaturdaten und wendet ein stufenweises Vorgehen an, um die für das AWG relevante Zielpopulation Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter (KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische Sekundärursache abzuschätzen. In der Publikation von Hellmich et al. (84) hingegen erfolgt eine direkte Extrapolation der ICD-basierten Fälle auf die Gesamtbevölkerung ohne zusätzliche klinische Einschränkungen. Entsprechend werden im Mepolizumab-Dossier für 2019 eine

Inzidenzrate von 0,07–0,12 pro 100.000 Personenjahre und eine Prävalenzrate von 0,18–0,33 pro 100.000 Personen berichtet, während Hellmich et al. eine Inzidenzrate von 3,95 pro 100.000 Personenjahre und eine Prävalenzrate von 10,44 pro 100.000 Personen angibt (71, 84). Die Unterschiede sind somit vor allem auf unterschiedliche Definitionen und methodische Ansätze zurückzuführen.

Die erhebliche Heterogenität zwischen den publizierten epidemiologischen Daten zum HES könnte teilweise auf die Anwendung unterschiedlicher diagnostischer Kriterien sowie auf die verschiedenen Zusammensetzungen und Größen der Studienpopulationen zurückzuführen sein (siehe Tabelle 3-1) (1). Darüber hinaus basieren einige der identifizierten Angaben auf älteren Publikationen, sodass die aktuellen Inzidenz- und Prävalenzraten höher liegen könnten (siehe Tabelle 3-1). In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) seit 2020 ein spezifischer ICD-10-Code für das HES verfügbar ist, was zu einer verbesserten Erfassung und potenziell höheren, berichteten Prävalenz beitragen kann. Zudem ist zu erwarten, dass die tatsächliche Inzidenz und Prävalenz des HES generell höher liegt, da die Erkrankung in der klinischen Praxis möglicherweise häufig unterdiagnostiziert wird. Unterstützt wird dies durch aktuelle Analysen auf Basis von Routinedaten aus den USA unter Einsatz eines maschinellen Lernmodells, die darauf hinweisen, dass die Prävalenz des HES unter Patient:innen mit erhöhtem AEC deutlich höher sein könnte als bisher angenommen (geschätzt 5–13 %) (91).

Da die publizierte Literatur für eine deutschland- und AWG-spezifische Quantifizierung der Zielpopulation nur eingeschränkt geeignet ist, wurde im folgenden Abschnitt ergänzend eine Kassendatenanalyse herangezogen, um eine belastbare Schätzung für Deutschland abzuleiten.

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden

Das mediane Alter bei Diagnose des HES liegt zwischen 45 und 57 Jahren (1, 19). Auch die WHO gibt an, dass das HES meist im Alter zwischen 20 und 50 Jahren diagnostiziert wird. Geschlechterspezifische Unterschiede bestehen lediglich bei den myeloproliferativen Formen, während die Inzidenzraten insgesamt weder vom Geschlecht noch von der Ethnizität beeinflusst werden (1).

Beschreibung der Kassendatenanalyse

Da belastbare Literatur zur Epidemiologie des HES nur limitiert zur Verfügung steht, wurde für das vorliegende Dossier eine Kassendatenanalyse auf Basis von GKV-Daten durch das Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) herangezogen (92–94).

Die Analysen erfolgten als retrospektive, jährliche Querschnittsauswertungen zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz mit anschließender Standardisierung und Extrapolation auf die Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten in Deutschland.

Die Auswertungen basierten auf dem „WIG2 Benchmark Data Pool“, einer longitudinalen, anonymisierten Routinedatenbasis gesetzlich Versicherter mit Abdeckung ambulanter und stationärer Versorgung mit bis zu 4,5 Millionen Versicherten.

Der Beobachtungszeitraum umfasst die Jahre 2018–2024. Eingeschlossen wurden Patient:innen im Alter von ≥ 12 Jahren mit kontinuierlicher Versicherung im jeweiligen Beobachtungsjahr (maximale Versicherungslücke: 14 Tage). Die Erfassung und Auswertung erfolgte getrennt nach den Teilpopulationen der erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) und jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, TP2).

Prävalente Fälle wurden als Patient:innen definiert, bei denen im jeweiligen Beobachtungsjahr eine HES-relevante Diagnose gemäß der jeweiligen Kohortenkriterien dokumentiert wurde. Inzidente Fälle wurden als Patient:innen definiert, die diese Kriterien erfüllten und im zweijährigen Rückschauzeitraum vor dem jeweiligen Beobachtungsjahr keine entsprechende Diagnose (entspricht einem Ausschluss entsprechender Vorjahresdiagnosen) aufwiesen.

Die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten erfolgte anhand der Mitgliederstatistik der GKV (KM6)-Statistik des jeweiligen Jahres (95). Für die Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung wurden die amtlichen Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes für das jeweilige Jahr herangezogen (96). Zur Verbesserung der Übertragbarkeit wurden alters- und geschlechtsadjustierte Raten mittels direkter Standardisierung über die Software R berechnet (ageadjust.direct; R-Paket epitools).

Da für das HES kein spezifischer ICD-10-Code existiert, wurden zwei Kohorten definiert und jährlich getrennt ausgewertet.

Kohorte A (ICD-10-Code: D47.5)

Der Einschluss in Kohorte A erfolgte, wenn im jeweiligen Beobachtungsjahr mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Mindestens eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose D47.5, oder
- Mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen D47.5 in unterschiedlichen Quartalen

Der ICD-10-Code D47.5 entspricht der chronischen eosinophilen Leukämie (Hypereosinophiles Syndrom). Im weiteren Schritt der Kassendatenanalyse wurden alle Patient:innen ausgeschlossen, die TKI einnahmen, um Patient:innen mit klonalem Ursprung auszuschließen.

Kohorte B (ICD-10-Code: D72.1)

Der Einschluss in Kohorte B erfolgte, wenn im jeweiligen Beobachtungsjahr mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Mindestens eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose D72.1, oder
- Mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen D72.1 in unterschiedlichen Quartalen

Der ICD-10-Code D72.1 steht für die Eosinophilie. Um potenzielle Überschneidungen bzw. Doppelzählungen zwischen den Kohorten zu reduzieren, wurden Patient:innen aus der

Kohorte B ausgeschlossen, die im selben Beobachtungsjahr zugleich die Einschlusskriterien der Kohorte A erfüllen.

Da die Kohorte B eine breite Eosinophilie-Population abbildete, erfolgte die Ableitung der HES-Fallzahlen in einem stufenweisen Vorgehen auf Basis publizierter Literaturangaben. Das Vorgehen der Herleitung der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^b
Gesamtpopulation – Benralizumab als Add-on-Therapie	1.916 (1.287–2.546)	1.710 (1.147–2.272)
Teilpopulation 1 – Benralizumab als Add-on-Therapie	1.905 (1.287–2.524)	1.700 (1.147–2.252)
Teilpopulation 2 – Benralizumab als Add-on-Therapie	11 (0–23)	10 (0–20)
a: Die Angaben beziehen sich auf das Jahr 2026. Die Werte wurden ausgehend vom Wert für 2024 mittels einer jährlichen Fortschreibung mit einer jeweiligen durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate (Compound Annual Growth Rate, CAGR in TP1 von 5,14 % bzw. in TP2 von -11,38 % extrapoliert. Die CAGR für die erwachsene Bevölkerung Deutschlands wurde auf Basis der arithmetischen Mittelwerte der Jahre 2018 und 2024 berechnet (siehe Tabelle 3-7). Die Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen und Projektionen erfolgte in einer separaten Excel-Datei, die in Modul 5 beigelegt ist. b: Die Angaben beziehen sich auf das Jahr 2026. Die Werte wurden ausgehend vom Wert für 2024 mittels einer jährlichen Fortschreibung mit einer jeweiligen CAGR in TP1 von 5,14 % bzw. in TP2 von -11,38 % extrapoliert. Die CAGR für die erwachsene GKV-Versicherten Deutschlands wurde auf Basis der arithmetischen Mittelwerte der Jahre 2018 und 2024 berechnet (siehe Tabelle 3-7). Die Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen und Projektionen erfolgte in einer separaten Excel-Datei, die in Modul 5 beigelegt ist. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (92)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Größe der Zielpopulation

Das AWG von Benralizumab umfasst die *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 (39).

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Kassendatenanalyse und unter Einbezug identifizierter Literaturdaten. Das Vorgehen ist in Abbildung 3-2 dargestellt.

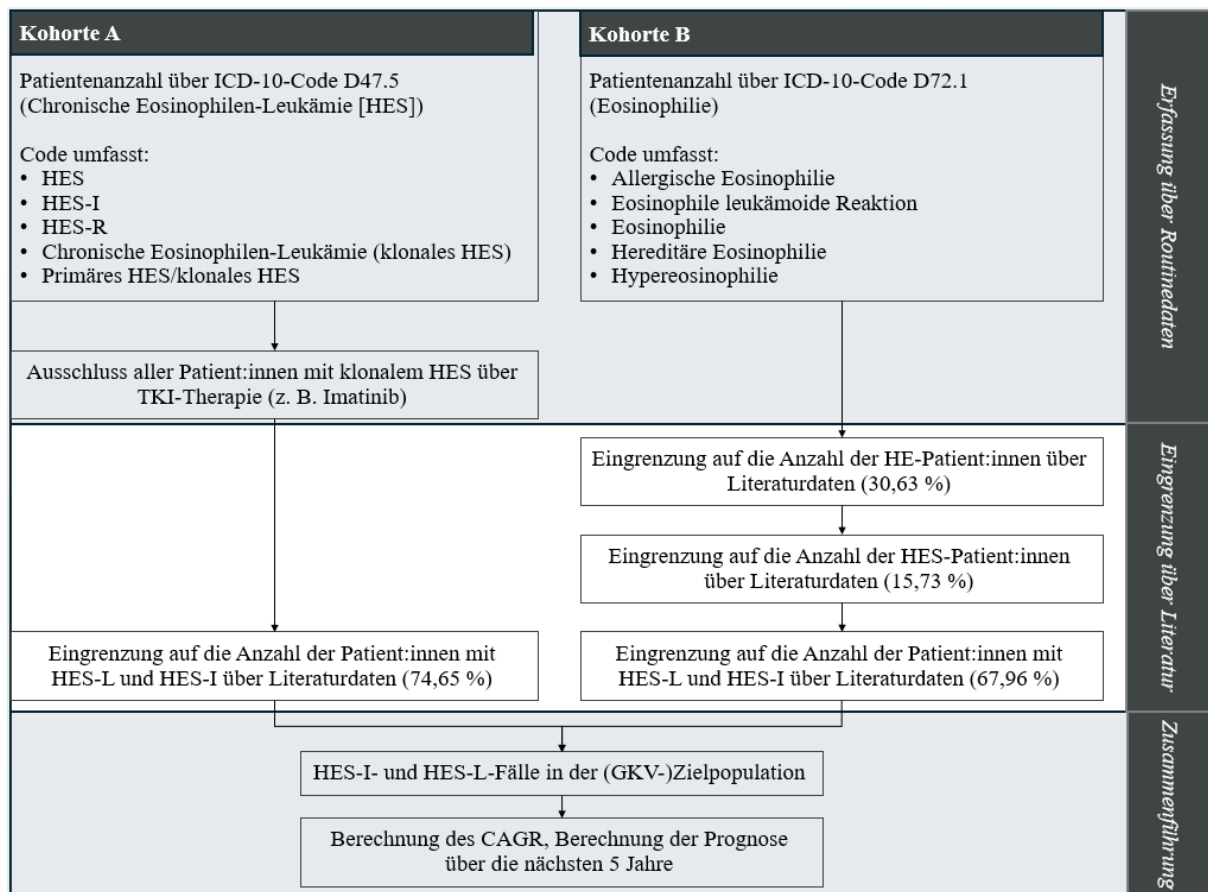


Abbildung 3-2: Vorgehen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: eigene Abbildung

Im Folgenden wird die Herleitung der GKV-Zielpopulation von Benralizumab im vorliegenden AWG gemäß der in Abbildung 3-2 dargestellten Schritten im Detail erläutert und mögliche Unsicherheiten des Vorgehens diskutiert. Die Berechnung erfolgte in Microsoft Excel®, wobei die ermittelten Patientenzahlen kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet werden.

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgte für das Jahr 2024, da dies das letzte verfügbare und damit aktuelle Jahr der Kassendatenanalyse ist. In der Kassendatenanalyse wurden folgende Populationsgrößen der Berechnung zugrunde gelegt:

Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1):

- Erwachsene deutsche Bevölkerung im Jahr 2024: 69.602.098 (97 (S. 1))
- Erwachsene deutsche GKV-Versicherte im Jahr 2024: 62.422.769 (95 (S. 30))

Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2):

- Jugendliche deutsche Bevölkerung im Jahr 2024: 4.665.978 (96 (S. 1))
- Jugendliche deutsche GKV-Versicherte im Jahr 2024: 4.075.301 (95 (S. 30))

Die Anzahl der GKV-Versicherten wurde auf Basis der vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlichten KM6-Statistik ermittelt (95). Zur Bestimmung des Anteils erwachsener GKV-Versicherter wurde die BMG-Statistik über Versicherte nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart herangezogen (Stichtag: 01.07.2024) (95 (S. 30)). Für die Herleitung der Zielpopulation wurde angenommen, dass die zu diesem Stichtag ausgewiesene Altersverteilung repräsentativ für das gesamte Jahr 2024 war. Die zugrunde liegende Statistik differenziert die Versicherten nach den in Tabelle 3-3 dargestellten Altersklassen.

Tabelle 3-3: GKV-Versicherte nach Alter zum Stichtag 01.07.2024

Alter in Jahren	GKV-Versicherte (Anzahl)
0–14	10.074.774
15–19	3.433.910
20–24	3.870.052
25–29	4.483.564
30–34	4.836.935
35–39	5.207.205
40–44	4.967.555
45–49	4.516.772
50–54	4.681.340
55–59	5.852.780
60–64	5.736.607
65–69	4.618.099
70–74	3.820.004
75–79	2.758.034
80–84	2.741.807
85–89	2.060.419
90+	898.032
Gesamt	74.557.889
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (95 (S. 30))	

Das AWG von Benralizumab besteht aus zwei Teilpopulationen. Zur Herleitung der Zielpopulation wurde zunächst die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten ermittelt. Da keine separate Ausweisung für einzelne Altersjahre innerhalb der Gruppe der 15–19-Jährigen erfolgt, wurde zur Abgrenzung der erwachsenen Versicherten eine Gleichverteilung innerhalb dieser Alterskategorie angenommen. Von den insgesamt 3.433.910 GKV-Versicherten im Alter von 15–19 Jahren entfallen unter dieser Annahme zwei Fünftel auf Personen im Alter von 18–19 Jahren, was einer Anzahl von 1.373.564 erwachsenen Versicherten entspricht. Diese wurden mit den Versichertenzahlen der höheren Altersgruppen aggregiert. Daraus ergibt sich für die erwachsene Population (≥ 18 Jahre, TP1) für das Jahr 2024 eine Gesamtzahl von 62.422.769 GKV-Versicherten. Das gleiche Vorgehen erfolgte auch für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2). Unter Annahme einer Gleichverteilung innerhalb der jeweiligen Altersgruppen sind der Altersgruppe 0–14 Jahre die Altersjahre 12–14 mit 2.014.955 GKV-Versicherten sowie der Altersgruppe 15–19 Jahre die Altersjahre 15–17 mit 2.060.346 GKV-Versicherten zugeordnet. Daraus ergibt sich für das Jahr 2024 für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) eine Gesamtzahl von 4.075.301 GKV-Versicherten.

Anhand dieser Zahlen wurden die jeweilig ermittelten Patientenzahlen innerhalb der Kassendatenanalyse über adjustierte Raten nach Alter und Geschlecht auf die deutsche Bevölkerung bzw. auf die GKV-Versicherten hochgerechnet.

Die beiden Kohorten unterscheiden sich hinsichtlich des ICD-10-Codes, über den die Patient:innen in der Kassendatenanalyse identifiziert wurden. Entsprechend unterscheidet sich die Berechnungen der Herleitung der Zielpopulation zwischen den Kohorten A und B.

Schritt 1 – Methodik: Kohorte A (ICD-10-Code: D47.5 – chronische eosinophile Leukämie [HES])

Im **Schritt 1.1** der Herleitung der Zielpopulation erfolgte die Identifikation der Patient:innen mit dem ICD-10-Code D47.5 über die Kassendatenanalyse. In Kohorte A wurden Patient:innen mit dem ICD-10-Code D47.5 eingeschlossen, der verschiedene Formen des HES umfasst, darunter das HES-I, das HES-L und das HES-R sowie die CEL und das klonale HES.

Patient:innen mit HES-N werden mit TKI behandelt und fallen nicht in das AWG von Benralizumab (5). Durch den Ausschluss von Patient:innen mit TKI-Therapie in der Kassendatenanalyse wurden diese Subtypen weitgehend eliminiert, sodass Kohorte A primär Patient:innen mit HES-L, HES-I und HES-R umfasst.

Im **Schritt 1.2** erfolgte für die Kohorte A die Eingrenzung auf die AWG-relevante Zielpopulation via Literatur. Lefèvre et al. (2025) analysieren in einer aktuellen Kohortenstudie (COHESion study) die verfügbare Evidenz zur Klassifikation und epidemiologischen Verteilung der HE- und HES-Subtypen. Die Verteilung der eingeschlossenen HE- und HES-Subtypen wird wie folgt angegeben: HES-L = 6 %, HES-I = 47 %, HES/IgG4-assoziierte Erkrankungen (IgG4-related Disease, IgG4-RD) = 2 %, HES/EGPA = 7 %, HE/neoplastisches HES (HES-N) = 7 %, HE/HES-R = 16 % und HE unbekannter Signifikanz (HE-US) = 15 % (98 (S. 1104)). Während für die EGPA ein separater ICD-10 Code in Deutschland existiert und die HE-US nicht der Definition für HES entspricht, wird das IgG4-RD-assoziierte HES in

Ermangelung eines eigenständigen ICD-10-Codes im deutschen Kontext dem HES-R zugeordnet. In Schritt 1.1 wurde das klonale HES bereits ausgeschlossen, sodass die Kohorte A nunmehr lediglich die Subtypen HES-L, HES-I und HES-R umfasst. Somit lässt sich die Kohorte A unter Annahme einer vergleichbaren Subtypenverteilung nach Reskalierung der Subtypenanteile der Kohortenstudie in die Subtypen HES-L, HES-I und HES-R aufteilen, was eine Eingrenzung auf das relevante AWG HES-L und HES-I ermöglicht (siehe Tabelle 3-4). Hierfür wurde die folgende Berechnung vorgenommen (Anteil aus Lefèvre et al. des jeweiligen Subtyps/Summe der Anteile HES-L, HES-I, HES-R, HES/IgG4-RD):

Tabelle 3-4: Normierung der relevanten HES-Subtypen für Schritt 1.2 (Kohorte A)

HES-Subtyp	Reskalierter Anteil
HES-L	8,45 % (= 6 % ÷ 71 % × 100 %)
HES-I	66,20 % (= 47 % ÷ 71 % × 100 %)
HES-R	22,54 % (= 16 % ÷ 71 % × 100 %)
HES/IgG4-RD	2,82 % (= 2 % ÷ 71 % × 100 %)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (92, 93, 98)	

Die Eingrenzung der Kohorte A erfolgte über die Summe der Anteile von HES-L und HES-I (8,45 % + 66,20 % = 74,65 %) (92, 93).

Schritt 2 – Methodik: Kohorte B (ICD-10-Code: D72.1 – Eosinophilie)

Schritt 2.1 – Methodik: Erfassung der Eosinophilie-Patient:innen über die Kassendatenanalyse

Analog zu Kohorte A erfolgte die Erfassung der Patient:innen in Kohorte B anhand der Kassendatenanalyse. Hierbei wurde der ICD-10-Code D72.1 verwendet, der Eosinophilie unabhängig von ihrer Ätiologie erfasst und damit ein deutlich breiteres Patientenspektrum umfasst als der CEL/HES-spezifische Code in Kohorte A. Entsprechend liegen die Ausgangsfallzahlen in Kohorte B erwartungsgemäß höher und bilden eine weit gefasste Ausgangspopulation, die im Rahmen der Spannenbildung gemeinsam mit Kohorte A als potenzielle Obergrenze der Zielpopulation interpretiert wird.

Zur Herleitung der für das AWG relevanten Zielpopulation (HES-L und HES-I) ist eine stufenweise Eingrenzung über die Schritte 2.2–2.4 erforderlich, da die Routinedaten anhand des ICD-10-Code D72.1 keine Differenzierung zwischen Eosinophilie, HE und HES erlauben. Belastbare Literaturangaben, die direkt den Anteil vom HES unter allen Eosinophilie-Fällen quantifizieren, konnten nicht identifiziert werden. Daher wurde für die weitere Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation ein zweistufiges Vorgehen gewählt. Zunächst erfolgte in Schritt 2.2 die Eingrenzung auf die Anzahl von HE-Patient:innen und anschließend in Schritt 2.3 die Eingrenzung auf die Anzahl der HES-Patient:innen (siehe Literaturübersicht in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1).

Schritt 2.2 – Methodik: Eingrenzung auf die Anzahl von HE-Patient:innen

Zur Eingrenzung auf die Anzahl von HE-Patient:innen unter den Eosinophilie-Patient:innen werden Studien herangezogen, in denen entweder die HE explizit definiert ist oder die Eosinophilie nach Schweregrad differenziert berichtet wird, sodass sich die HE als moderate oder schwere Eosinophilie ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) näherungsweise ableiten lässt. Auf Basis der Angaben in diesen Studien ergibt sich für die weitere Herleitung der Größe der Zielpopulation ein mittlerer Anteil von **30,63 % HE-Patient:innen unter den Eosinophilie-Patient:innen** (79, 80, 82, 83).

Die zugrunde liegenden Studien stellen sich wie folgt dar:

Ananchaisarp et al. (2022) analysierten retrospektiv Patient:innen aus periodischen Gesundheitsuntersuchungen in einem Krankenhaussetting; Eosinophilie wurde als ein $\text{AEC} > 0,5 \times 10^9/\text{L}$ definiert und die Verteilung nach Schweregraden (mild/moderat/schwer) ausgewiesen, wodurch sich der Anteil der HE-Patient:innen annähernd anhand der erfassten moderaten und schweren Fälle ableiten lässt (79). Von allen untersuchten Patient:innen ($n = 10.299$) wurden 988 Patient:innen mit Eosinophilie ($\text{AEC} > 0,5 \times 10^9/\text{L}$) identifiziert, wovon 76 als moderat ($\text{AEC } 1,5\text{--}4,9 \times 10^9/\text{L}$) und 4 als schwer ($\text{AEC} \geq 5 \times 10^9/\text{L}$) eingestuft wurden, sodass sich für die weitere Herleitung der Größe der Zielpopulation ein Anteil von 8,10 % HE-Fällen ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) unter den Eosinophilie-Fällen ergibt (79 (S. 275)).

Kim et al. (2009) analysierten eine universitäre Krankenhauspopulation; die Eosinophilie wurde dabei als $\text{AEC} > 0,5 \times 10^9/\text{L}$ und die HE als $\text{AEC} > 1,5 \times 10^9/\text{L}$ definiert, sodass der Anteil der HE-Patient:innen unter der Eosinophilie direkt aus den ausgewiesenen Fallzahlen berechnet werden kann (80). In der Analyse der Krankenhauspopulation wurden 41.137 Patient:innen eingeschlossen. Eine Eosinophilie ($\text{AEC} > 0,5 \times 10^9/\text{L}$, mittels Blutbilduntersuchung) lag bei 5.019 Patient:innen vor und eine HE ($\text{AEC} > 1,5 \times 10^9/\text{L}$, mittels Blutbilduntersuchung) bei 373 Patient:innen. Für die weitere Herleitung der Größe der Zielpopulation ergibt sich daraus, unter den Eosinophilie-Fällen, ein HE-Anteil von 7,43 % (80 (S. 185)).

Sade et al. (2007) analysierten in einer retrospektiven, hospitalbasierten Kohortenanalyse 100 Patient:innen mit Eosinophilie ($\text{AEC} \geq 0,65 \times 10^9/\text{L}$). Die Eosinophilie wurde anhand der AEC in mild ($\text{AEC } 0,65\text{--}< 1,5 \times 10^9/\text{L}$), moderat ($\text{AEC } 1,5\text{--}5 \times 10^9/\text{L}$) und schwer ($\text{AEC} > 5 \times 10^9/\text{L}$) klassifiziert. In der untersuchten Kohorte entfielen 48 % der Fälle auf die moderate und 19 % auf die schwere Eosinophilie (82). Da hypereosinophile Verläufe gemäß dieser Definitionen mit einer $\text{AEC} \geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ den Kategorien „moderat“ und „schwer“ entsprechen, ergibt sich ein HE-Anteil von 67,00 % an den Eosinophilie-Fällen. Dieser Anteil wird näherungsweise für die weitere Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation zugrunde gelegt (82 (S. 197)).

Mahto (2023) analysierte in einer hospitalbasierten Beobachtungsstudie ($n = 100$) die Unterteilung von Schweregraden der Eosinophilie und berichtet 60 milde, 30 moderate und 10 schwere Eosinophilie-Fälle (83 (S. 45)). Unter Berücksichtigung der insgesamt 40 moderaten und schweren Fälle ($\text{AEC} \geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$), ergibt sich für die HE ein prozentualer Anteil von 40,00 % unter den Eosinophilie-Patient:innen.

Auf Basis der in diesen vier Studien erfassten Patientenzahlen ergibt sich für die weitere Herleitung der Größe der Zielpopulation insgesamt ein mittlerer Anteil von 30,63 % (= (8,10 % + 7,43 % + 67,00 % + 40,00 %) ÷ 4) an HE-Patient:innen unter den Eosinophilie-Patient:innen.

Schritt 2.3 – Methodik: Eingrenzung auf die Anzahl der HES-Patient:innen

Zur weiteren Eingrenzung auf die Anzahl der HES-Patient:innen unter den HE-Patient:innen wurden Publikationen aus klinisch-diagnostisch evaluierten Patientenkollektiven (krankenhaus-/universitätsbasiert) herangezogen, in denen Anteile der Patient:innen mit HE und/oder HES jeweils abgegrenzt sind. Auf Basis dieser Evidenz ergibt sich für die weitere Herleitung der Größe der Zielpopulation ein mittlerer Anteil von **15,73 % HES-Patient:innen unter den HE-Patient:innen** (81, 89, 90).

Die zugrunde liegenden Studien stellen sich wie folgt dar:

Li et al. (2021) identifizierten in zwei universitätsbasierten Krankenhäusern 84 erwachsene Patient:innen mit HE ($AEC \geq 1,5 \times 10^9/L$). Bei 10 Patient:innen dieser Studie wurde ein HES diagnostiziert, was einem Anteil von 11,90 % an HES-Patient:innen unter den HE-Patient:innen entspricht, der für die weitere Herleitung herangezogen wurde (90 (S. 296)).

Peju et al. (2018) analysierten retrospektiv erwachsene Patient:innen mit einer Eosinophilie ($AEC \geq 1,0 \times 10^9/L$), die an den internistischen und infektiologischen Abteilungen eines universitären Krankenhauses vorgestellt wurden (89). Von insgesamt 298 identifizierten Fällen wurde bei 159 Patient:innen eine dokumentierte, ätiologische Abklärung der Eosinophilie durchgeführt. In diesem diagnostisch abgeklärten Kollektiv wurden 5 Fälle eines HES identifiziert, was einem Anteil von 3,10 % an HES-Patient:innen unter den HE-Patient:innen entspricht (89 (S. 4)).

Sreedharanunni et al. (2018) analysierten in einer kombinierten Retrospektiven und prospektiven Analyse 125 Patient:innen mit HE/HES, die an in einem universitären Krankenhaus behandelt wurden. Die HE wurde als $AEC > 1,5 \times 10^9/L$ definiert, während ein HES bei Vorliegen einer HE mit eosinophilieassoziierten Organbeteiligung diagnostiziert wurde (81). Sreedharanunni et al. schlossen Patient:innen mit einer HE ein und klassifizierten 32,00 % der HE-Patient:innen als HES-Patient:innen (81 (S. 3)).

Auf Basis der vier berücksichtigten Studien ergibt sich für die weitere Herleitung der Größe der Zielpopulation ein mittlerer Anteil von 15,73 % (= (11,90 % + 3,10 % + 32,00 %) ÷ 3) an HES-Patient:innen unter den HE-Patient:innen. Der Mittelwert wurde anschließend auf die im Schritt 2.2 abgeleiteten HE-Fälle angewendet

Schritt 2.4 – Methodik: Eingrenzung auf die Anzahl der Patient:innen mit HES-L- und HES-I

Analog zur Vorgehensweise in Kohorte A erfolgte abschließend die Eingrenzung auf die im AWG relevanten Subtypen HES-L und HES-I. Analog zum Vorgehen für die Kohorte A war eine Reskalierung der Verteilung von HES-Subtypen aus Lefèvre et al. (2025) erforderlich (siehe Tabelle 3-5) (98). Zusätzlich zu HES-L, HES-I, HES-R und HES/IgG4-RD ist für die Ermittlung der Kohorte B der Anteil für das klonale HES (HES-N) relevant (siehe Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Normierung der relevanten HES-Subtypen für Schritt 2.4 (Kohorte B)

HES-Subtyp	Reskalierter Anteil
HES-L	7,69 % (= 6 % ÷ 78 % × 100 %)
HES-I	60,26 % (= 47 % ÷ 78 % × 100 %)
HES-R	20,51 % (= 16 % ÷ 78 % × 100 %)
HES/IgG4-RD	2,56 % (= 2 % ÷ 78 % × 100 %)
Klonales HES (HES-N)	8,97 % (= 7 % ÷ 78 % × 100 %)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (92, 93, 98)	

Die Eingrenzung der Kohorte A erfolgte über die Summe der Anteile von HES-L und HES-I (7,69 % + 60,26 % = 67,95 %) (92, 93).

Unter der Annahme einer vergleichbaren Subtypenverteilung wurde dieser Anteil zur Abgrenzung der HES-L- und HES-I-Populationen auf die in Kohorte B identifizierten Fälle angewendet.

Schritt 3 – Methodik: Bildung der Unter- und Obergrenze

Auf Basis der beschriebenen Herleitungsschritte 1 und 2 wurden in Schritt 3 die Unter- und Obergrenzen der Zielpopulation bestimmt. Die Kohorte A bildete dabei aufgrund der spezifischeren Kodierung und der konservativen Eingrenzung die Untergrenze der Zielpopulation. Für die Obergrenze wurden die Zahlen der Kohorte A und B jeweils addiert.

Der Kassendatenanalyse sind getrennte Angaben für die deutsche Bevölkerung und die Anzahl an GKV-Versicherten in Deutschland zu entnehmen. Schritt 3 zur Bildung der Ober- und Untergrenze wurde entsprechend für beide Bezugsgrößen durchgeführt, sodass sowohl für die deutsche Bevölkerung als auch die deutschen GKV-Versicherten eine jeweilige Unter- und Obergrenze der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation abgeleitet wurde.

Prävalenz: Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Tabelle 3-6: HES-Prävalenz von Patient:innen unterteilt nach Teilpopulationen 1 und 2 in Deutschland für das Jahr 2024

		Anzahl Patient:innen gemäß WIG2	Anzahl Patient:innen in der Bevölkerung in Deutschland ^a	Anzahl Patient:innen in der GKV- Population ^b
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)				
1	Kohorte A (ICD-10-Code: D47.5 – chronische eosinophile Leukämie [HES])			
1.1	Kassendatenanalyse	58	1.568	1.391
1.2	Eingrenzung auf die Anzahl der Patient:innen mit HES-L und HES-I ^c (74,65%)	n. a.	1.170	1.038
2	Kohorte B (ICD-10-Code: D72.1 – Eosinophilie)			
2.1	Kassendatenanalyse	1.260	34.360	30.511
2.2	Eingrenzung auf die Anzahl der HE-Patient:innen ^d (30,63 %)	n. a.	10.525	9.346
2.3	Eingrenzung auf die Anzahl der HES-Patient:innen ^e (15,73 %)	n. a.	1.656	1.470
2.4	Eingrenzung auf die Anzahl der Patient:innen mit HES-L und HES-I ^f (67,95 %)	n. a.	1.125	999
3	Gesamt			
	Untergrenze (Kohorte A)	n. a.	1.170	1.038
	Obergrenze (Kohorte A+B)	n. a.	2.296	2.037
	Arithmetischer Mittelwert ^g	n. a.	1.733	1.538
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2)				
1	Kohorte A (ICD-10-Code: D47.5 – chronische eosinophile Leukämie [HES])			
1.1	Kassendatenanalyse	0	0	0
1.2	Eingrenzung auf die Anzahl der Patient:innen mit HES-L und HES-I ^c (74,65 %)	n. a.	0	0
2	Kohorte B (ICD-10-Code: D72.1 – Eosinophilie)			
2.1	Kassendatenanalyse	31	877	767
2.2	Eingrenzung auf die Anzahl der HE-Patient:innen ^d (30,63 %)	n. a.	269	235
2.3	Eingrenzung auf die Anzahl der HES-Patient:innen ^e (15,73 %)	n. a.	42	37
2.4	Eingrenzung auf die Anzahl der Patient:innen mit HES-L und HES-I ^f (67,95 %)	n. a.	29	25

		Anzahl Patient:innen gemäß WIG2	Anzahl Patient:innen in der Bevölkerung in Deutschland ^a	Anzahl Patient:innen in der GKV- Population ^b
3	Gesamt			
	Untergrenze (Kohorte A)	n. a.	0	0
	Obergrenze (Kohorte A+B)	n. a.	29	25
	Arithmetischer Mittelwert ^g	n. a.	14	13
a: Deutsche Bevölkerung (≥ 18 Jahre, TP1; 2024): 69.602.098. Deutsche Bevölkerung (12–17 Jahre, TP2; 2024): 4.665.978. Hochrechnung der Fallzahlen mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht (ageadjust.direct, R-Paket epitools) (96 (S. 1), 97 (S. 1)). b: GKV-Versicherte (≥ 18 Jahre, TP1; 2024): 62.422.769. GKV-Versicherte (12–17 Jahre, TP2; 2024): 4.075.301. Hochrechnung der Fallzahlen mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht (ageadjust.direct, R-Paket epitools) (95 (S. 30)). c: Auf Basis der Publikation von Lefèvre et al. aus dem Jahr 2025 wurde berechnet, dass in Kohorte A 74,65 % aller HES-Fälle dem Subtyp HES-L und HES-I zuzuordnen sind. Nur diese Subtypen sind Teil des AWG von Benralizumab und wurden entsprechend für die Berechnung eingeschlossen (92, 93, 98 (S. 1104)). d: Der Anteil der HE-Fälle an den Eosinophilie-Patient:innen basiert auf Angaben in den Publikationen Ananchaisarp et al., Kim et al., Sade et al. und Mahto (79, 80, 82, 83). Der abgeleitete Mittelwert beträgt 30,63 %. e: Der Anteil der HES-Fälle an den HE-Patient:innen basiert auf Angaben in den Publikationen Li et al., Peju et al. und Sreedharanunni et al. (81, 89, 90). Der abgeleitete Mittelwert beträgt 15,73 %. f: Auf Basis der Publikation von Lefèvre et al. aus dem Jahr 2025 wurde berechnet, dass in Kohorte B 67,95 % aller HES-Fälle dem Subtyp HES-L und HES-I zuzuordnen sind (92, 93, 98 (S. 1104)). g: Der arithmetische Mittelwert wurde als Durchschnitt aus unterem und oberem Grenzwert berechnet: (Untergrenze + Obergrenze) ÷ 2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (79–83, 89, 90, 92, 93, 95–98)				

Schritt 1 – Berechnung: Prävalente HES-Fälle in Kohorte A

In **Schritt 1.1** wurde die Zahl der prävalenten Fälle aus den Ergebnissen der Kassendatenanalyse für das Beobachtungsjahr 2024 entnommen. Für 2024 ergeben sich 1.568 prävalente Fälle in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands sowie 1.391 prävalente Fälle unter den erwachsenen GKV-Versicherten Deutschlands (92).

Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) ergeben sich für 2024 keine prävalenten Fälle in der jugendlichen Bevölkerung Deutschlands sowie keine prävalenten Fälle unter den jugendlichen GKV-Versicherten Deutschlands (93).

In **Schritt 1.2** erfolgte die Eingrenzung auf die Anzahl der HES-L- und HES-I-Patient:innen, da nur diese Subtypen Teil des AWG sind. Für Kohorte A liegt dieser Anteil bei 74,65 % (92, 93, 98). Daraus resultieren 1.170 prävalente Fälle in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands bzw. 1.038 prävalente Fälle unter den erwachsenen GKV-Versicherten Deutschlands als konservative Schätzung der Kohorte A (= untere Grenze) (92). Analog erfolgte für die jugendlichen Patient:innen die Eingrenzung auf die Anzahl der HES-L- und HES-I-Patient:innen (74,65 %). Da für 2024 keine Fälle vorliegen, resultieren auch nach

Eingrenzung auf HES-L und HES-I keine prävalenten Fälle in der jugendlichen Bevölkerung Deutschlands bzw. keine prävalenten Fälle unter den jugendlichen GKV-Versicherten Deutschlands für die konservative Untergrenze (93).

Schritt 2 – Berechnung: Prävalente HES-Fälle in Kohorte B

In **Schritt 2.1** wurde die Zahl der prävalenten Fälle aus den Ergebnissen der Kassendatenanalyse für das Beobachtungsjahr 2024 entnommen. Die Kohorte B bildet die prävalenten Eosinophilie-Fälle ab. Für 2024 konnten der Kassendatenanalyse hierfür 34.360 prävalente Fälle in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands und 30.511 prävalente Fälle unter den erwachsenen GKV-Versicherten Deutschlands entnommen werden (92).

Für die jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) konnten der Kassendatenanalyse für 2024 hierfür 877 prävalente Fälle in der jugendlichen Bevölkerung Deutschlands sowie 767 prävalente Fälle unter den jugendlichen GKV-Versicherten Deutschlands entnommen werden (93).

Um auf Basis der hergeleiteten Größe der Eosinophilie-Population die Größe der HES-relevanten Teilpopulation abzuleiten, erfolgte ein stufenweises Vorgehen anhand publizierter Literaturquoten und der Publikation von Lefèvre et al. (2025) für die Eingrenzung auf die relevanten HES-Subtypen (siehe Tabelle 3-1) (98):

In **Schritt 2.2** erfolgte die Eingrenzung auf die Anzahl der HE-Patient:innen. Der Mittelwert von 30,63 % wurde auf die Zahlen aus Schritt 2.1 angewendet. Für das Jahr 2024 ergibt sich daraus:

Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1):

- Erwachsene Bevölkerung Deutschlands: $34.360 \times 0,3063 = 10.525$
- Erwachsene GKV-Versicherte Deutschlands: $30.511 \times 0,3063 = 9.346$ (92)

Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2):

- Jugendliche Bevölkerung Deutschlands: $877 \times 0,3063 = 269$
- Jugendliche GKV-Versicherte Deutschlands: $767 \times 0,3063 = 235$ (93)

In **Schritt 2.3** erfolgte die Eingrenzung auf die Anzahl der HES-Patient:innen. Der Mittelwert von 15,73 % wurde auf die Zahlen aus Schritt 2.2 angewendet. Für 2024 ergibt dies:

Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1):

- Erwachsene Bevölkerung Deutschlands: $10.525 \times 0,1573 = 1.656$
- Erwachsene GKV-Versicherte Deutschlands: $9.346 \times 0,1573 = 1.470$ (92)

Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2):

- Jugendliche Bevölkerung Deutschlands: $269 \times 0,1573 = 42$
- Jugendliche GKV-Versicherte Deutschlands: $235 \times 0,1573 = 37$ (93)

In **Schritt 2.4** erfolgte die Eingrenzung auf die Anzahl der HES-I- und HES-L-Patient:innen.

Für die im AWG relevanten Subtypen wurde der reskalierte Anteil von HES-L und HES-I von 67,95% auf Grundlage der Publikation Lefèvre et al. (2025) angesetzt (92, 93, 98). Für 2024 ergibt dies:

Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1):

- Anzahl an Patient:innen mit HES-L und HES-I in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands: $1.656 \times 0,6795 = 1.125$
- Anzahl an Patient:innen mit HES-L und HES-I unter den erwachsenen GKV-Versicherten Deutschlands: $1.470 \times 0,6795 = 999$ (92)

Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2):

- Anzahl an Patient:innen mit HES-L und HES-I in der jugendlichen Bevölkerung Deutschlands: $42 \times 0,6795 = 29$
- Anzahl an Patient:innen mit HES-L und HES-I unter den jugendlichen GKV-Versicherten Deutschlands: $37 \times 0,6795 = 25$ (93)

Schritt 3 – Berechnung: Bildung der Unter- und Obergrenze

In **Schritt 3** wurde die Obergrenze der HES-L- und HES-I-Fälle als Summe der Kohorte A und B ermittelt. Für 2024 ergeben sich 2.296 prävalente Fälle in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands bzw. 2.037 prävalente Fälle unter den erwachsenen GKV-Versicherten Deutschlands. Als Untergrenze wurden die Zahlen der Kohorte A angesehen (1.170 prävalente Fälle in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands bzw. 1.038 prävalente Fälle unter den erwachsenen GKV-Versicherten Deutschlands) (92). Für die jugendlichen Patient:innen ergibt sich eine Obergrenze für 2024 von 29 prävalenten Fällen in der jugendlichen Bevölkerung Deutschlands bzw. 25 prävalenten Fällen unter den jugendlichen GKV-Versicherten Deutschlands. Als Untergrenze wurden die Zahlen der Kohorte A angesehen (jeweils 0 prävalente Fälle in der jugendlichen Bevölkerung Deutschlands bzw. unter den jugendlichen GKV-Versicherten Deutschlands) (93).

Zusammenfassende Darstellung der Prävalenzberechnung der Jahre 2018–2024

Diese Berechnung wurde für alle Jahre der Kassendatenanalyse durchgeführt. Eine Übersicht ist in der Tabelle 3-7 zu sehen. Zusätzlich wurde der arithmetische Mittelwert aus den jeweils ermittelten Spannen berechnet ($\frac{\text{Untergrenze} + \text{Obergrenze}}{2}$).

Tabelle 3-7: Prävalenz im vorliegenden AWG von Patient:innen mit HES-L und HES-I in Deutschland im Zeitraum von 2018–2024

Jahr	Anzahl Patient:innen pro Jahr in der Zielpopulation (Spanne)
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)	
Deutsche Bevölkerung	
2018	1.244 (926–1.562)
2019	1.393 (1.036–1.751)
2020	1.466 (1.073–1.859)
2021	1.335 (912–1.758)
2022	1.428 (987–1.869)
2023	1.469 (990–1.947)
2024	1.733 (1.170–2.296)
GKV-Versicherte	
2018	1.083 (803–1.362)
2019	1.216 (901–1.531)
2020	1.290 (943–1.637)
2021	1.176 (802–1.550)
2022	1.241 (849–1.633)
2023	1.316 (889–1.743)
2024	1.538 (1.038–2.037)
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2)	
Deutsche Bevölkerung	
2018	32 (18–47)
2019	31 (18–45)
2020	31 (18–44)
2021	13 (0–26)
2022	16 (0–33)
2023	16 (0–32)
2024	14 (0–29)

Jahr	Anzahl Patient:innen pro Jahr in der Zielpopulation (Spanne)
GKV-Versicherte	
2018	29 (16–42)
2019	28 (17–40)
2020	28 (16–39)
2021	11 (0–23)
2022	14 (0–29)
2023	14 (0–28)
2024	13 (0–25)
Gesamtpopulation (Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter)	
Deutsche Bevölkerung	
2018	1.276 (944–1.609)
2019	1.425 (1.054–1.796)
2020	1.498 (1.092–1.904)
2021	1.348 (912–1.784)
2022	1.445 (987–1.902)
2023	1.485 (990–1.979)
2024	1.747 (1.170–2.324)
GKV-Versicherte	
2018	1.112 (819–1.405)
2019	1.244 (917–1.571)
2020	1.317 (959–1.676)
2021	1.187 (802–1.573)
2022	1.256 (849–1.662)
2023	1.330 (889–1.770)
2024	1.550 (1.038–2.062)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (92, 93)	

Inzidenz: Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Tabelle 3-8: HES-Inzidenz von Patient:innen unterteilt nach Teilpopulationen 1 und 2 in Deutschland für das Jahr 2024

		Anzahl Patient:innen gemäß WIG2	Anzahl Patient:innen in der Bevölkerung in Deutschland ^a	Anzahl Patient:innen in der GKV- Population ^b
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)				
1	Kohorte A (ICD-10-Code: D47.5 – chronische eosinophile Leukämie [HES])			
1.1	Kassendatenanalyse	13	354	307
1.2	Eingrenzung auf die Anzahl der Patient:innen mit HES-L und HES-I ^c (74,65 %)	n. a.	264	229
2	Kohorte B (ICD-10-Code: D72.1 – Eosinophilie)			
2.1	Kassendatenanalyse	278	7.548	6.643
2.2	Eingrenzung auf die Anzahl der HE-Patient:innen ^d (30,63 %)	n. a.	2.312	2.035
2.3	Eingrenzung auf die Anzahl der HES-Patient:innen ^e (15,73 %)	n. a.	364	320
2.4	Eingrenzung auf die Anzahl der Patient:innen mit HES-L und HES-I ^f (67,95 %)	n. a.	247	218
3	Gesamt			
	Untergrenze (Kohorte A)	n. a.	264	229
	Obergrenze (Kohorte A+B)	n. a.	511	447
	Arithmetischer Mittelwert ^g	n. a.	388	338
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2)				
1	Kohorte A (ICD-10-Code: D47.5 – chronische eosinophile Leukämie [HES])			
1.1	Kassendatenanalyse	0	0	0
1.2	Eingrenzung auf die Anzahl der Patient:innen mit HES-L und HES-I ^c (74,65 %)	n. a.	0	0
2	Kohorte B (ICD-10-Code: D72.1 – Eosinophilie)			
2.1	Kassendatenanalyse	9	256	225
2.2	Eingrenzung auf die Anzahl der HE-Patient:innen ^d (30,63 %)	n. a.	78	69
2.3	Eingrenzung auf die Anzahl der HES-Patient:innen ^e (15,73 %)	n. a.	12	11
2.4	Eingrenzung auf die Anzahl der Patient:innen mit HES-L und HES-I ^f (67,95 %)	n. a.	8	7

		Anzahl Patient:innen gemäß WIG2	Anzahl Patient:innen in der Bevölkerung in Deutschland ^a	Anzahl Patient:innen in der GKV- Population ^b
3	Gesamt			
	Untergrenze (Kohorte A)	n. a.	0	0
	Obergrenze (Kohorte A+B)	n. a.	8	7
	Arithmetischer Mittelwert ^g	n. a.	4	4
a: Deutsche Bevölkerung (≥ 18 Jahre, TP1; 2024): 69.602.098. Deutsche Bevölkerung (12–17 Jahre, TP2; 2024): 4.665.978. Hochrechnung der Fallzahlen mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht (ageadjust.direct, R-Paket epitools) (96 (S. 1), 97 (S. 1)). b: GKV-Versicherte (≥ 18 Jahre, TP1; 2024): 62.422.769. GKV-Versicherte (12–17 Jahre, TP2; 2024): 4.075.301. Hochrechnung der Fallzahlen mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht (ageadjust.direct, R-Paket epitools) (95 (S. 30)). c: Auf Basis der Publikation von Lefèvre et al. aus dem Jahr 2025 wurde berechnet, dass in Kohorte A 74,65 % aller HES-Fälle dem Subtyp HES-L und HES-I zuzuordnen sind. Nur diese Subtypen sind Teil des AWG von Benralizumab und wurden entsprechend für die Berechnung eingeschlossen (92, 93, 98 (S. 1104)). d: Der Anteil der HE-Fälle an den Eosinophilie-Patient:innen basiert auf Angaben in den Publikationen Ananchaisarp et al., Kim et al., Sade et al. und Mahto (79, 80, 82, 83). Der abgeleitete Mittelwert beträgt 30,63 %. e: Der Anteil der HES-Fälle an den HE-Patient:innen basiert auf Angaben in den Publikationen Li et al., Peju et al. und Sreedharanunni et al. (81, 89, 90). Der abgeleitete Mittelwert beträgt 15,73 %. f: Auf Basis der Publikation von Lefèvre et al. aus dem Jahr 2025 wurde berechnet, dass in Kohorte B 67,95 % aller HES-Fälle dem Subtyp HES-L und HES-I zuzuordnen sind (92, 93, 98 (S. 1104)). g: Der arithmetische Mittelwert wurde als Durchschnitt aus unterem und oberem Grenzwert berechnet: (Untergrenze + Obergrenze) ÷ 2. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (79–83, 89, 90, 92, 93, 95–98)				

Die Herleitung der Inzidenz im vorliegenden AWG erfolgte analog zur Vorgehensweise bei der Prävalenz (siehe Abschnitt zur Prävalenzherleitung). Für jedes Beobachtungsjahr (2018–2024) wurden in beiden Teilpopulationen zunächst inzidente Fälle in den beiden Kohorten der Kassendatenanalyse identifiziert und anschließend – entsprechend der Prävalenzherleitung – eine stufenweise Ableitung der AWG-relevanten Zielpopulation vorgenommen (siehe Tabelle 3-8). Inzidente Fälle wurden dabei als die Anzahl an Patient:innen definiert, die im jeweiligen Beobachtungsjahr die Kohortenkriterien erfüllten und im zweijährigen Vorbeobachtungszeitraum keine entsprechende Diagnose aufwiesen. Diese Berechnung wurde für alle Beobachtungsjahre der Kassendatenanalyse durchgeführt (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Inzidenz im vorliegenden AWG von Patient:innen mit HES-L und HES-I in Deutschland im Zeitraum von 2018–2024

Jahr	Anzahl Patient:innen pro Jahr in der Zielpopulation (Spanne)
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)	
Deutsche Bevölkerung	
2018	269 (198–339)
2019	309 (212–407)
2020	278 (177–379)
2021	186 (99–273)
2022	317 (223–410)
2023	297 (177–416)
2024	388 (264–511)
GKV-Versicherte	
2018	241 (180–303)
2019	278 (191–365)
2020	249 (160–338)
2021	168 (91–245)
2022	280 (197–363)
2023	278 (171–384)
2024	338 (229–447)
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2)	
Deutsche Bevölkerung	
2018	24 (18–30)
2019	6 (0–12)
2020	4 (0–8)
2021	6 (0–13)
2022	6 (0–12)
2023	8 (0–15)
2024	4 (0–8)

Jahr	Anzahl Patient:innen pro Jahr in der Zielpopulation (Spanne)
GKV-Versicherte	
2018	22 (16–27)
2019	5 (0–10)
2020	4 (0–7)
2021	6 (0–11)
2022	5 (0–10)
2023	7 (0–14)
2024	4 (0–7)
Gesamtpopulation (Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter)	
Deutsche Bevölkerung	
2018	292 (216–369)
2019	315 (212–419)
2020	282 (177–388)
2021	192 (99–286)
2022	323 (223–422)
2023	304 (177–432)
2024	392 (264–520)
GKV-Versicherte	
2018	263 (196–330)
2019	283 (191–376)
2020	253 (160–346)
2021	174 (91–256)
2022	285 (197–373)
2023	284 (171–397)
2024	342 (229–454)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (92, 93)	

Unsicherheiten in der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz basieren auf einer Kassendatenanalyse (WIG2 Benchmark Data Pool; Beobachtungsjahre 2018–2024) sowie auf publizierten Literaturparametern, die zur stufenweisen Eingrenzung der in den Kassendaten identifizierten Fälle auf die Zielpopulation herangezogen werden. Trotz der methodischen Transparenz und Nutzung der bestverfügbaren Evidenz unterliegt die Schätzung mehreren Unsicherheiten.

Eine grundlegende Unsicherheit besteht darin, dass für das HES kein spezifischer ICD-10-Code existiert. Die Identifikation potenzieller HES-Fälle in Routinedaten ist daher nur annähernd über die ICD-10-Codes D47.5 und D72.1 möglich. Diese Limitation wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA und das IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Mepolizumab thematisiert (70, 99). Da klinische Informationen wie Laborwerte (z. B. AEC) oder Organbeteiligungen in Routinedaten nur eingeschränkt verfügbar sind, kann eine Fehlklassifikation nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Hochrechnung auf die jeweiligen Referenzpopulationen (die deutsche Bevölkerung bzw. die GKV-Versicherten) erfolgte mittels alters- und geschlechtsadjustierter Raten (direkte Standardisierung). Diese Vorgehensweise verbessert die Übertragbarkeit der Kassendatenanalyse auf die Zielpopulation der deutschen Bevölkerung bzw. GKV-Versicherten, kann jedoch nicht alle potenziellen Unterschiede zwischen Datenquellen und Referenzpopulationen vollständig ausgleichen (z. B. regionale Unterschiede der Morbidität oder des Kodierverhaltens).

Zur Annäherung an die Größe der Zielpopulation wurden zwei Kohorten genutzt, die jeweils unterschiedliche Ausgangspopulationen abbilden. Aufgrund der breiten Ausgangsdefinition des ICD-10-Code D72.1 und der damit potenziell überschätzenden Fallbasis wurde Kohorte B zusammen mit Kohorte A im Rahmen der Spannenbildung als Obergrenze der Zielpopulation interpretiert, während Kohorte A die konservative Untergrenze abbildete.

- In Kohorte A (ICD-10-Code D47.5) wurden zur Reduktion klonaler Konstellationen Patient:innen ausgeschlossen, die im Beobachtungsjahr TKI erhalten. Dieser Ausschluss erhöhte die Spezifität, kann jedoch klonale Fälle nicht vollständig eliminieren (z. B. bei fehlender oder nicht im Beobachtungsjahr dokumentierter TKI-Therapie). Zudem erlaubt die ICD-10-Kodierung keine eindeutige Subtypzuordnung, sodass eine Restunsicherheit hinsichtlich der Zuordnung einzelner Fälle verblieb. Die Eingrenzung auf die im AWG relevanten Subtypen erfolgte für beide Kohorten ausschließlich auf Basis der Literaturangaben von Lefèvre et al. (2025) (98). Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Subtypenanteile generell mit Unsicherheiten behaftet sein können, insbesondere aufgrund typischer Limitationen von Kohortenstudien wie Selektionsbias, eingeschränkter Repräsentativität sowie potenzieller Fehlklassifikation infolge komplexer und uneinheitlicher diagnostischer Kriterien.
- In Kohorte B (ICD-10-Code D72.1) wurde eine breite Eosinophilie-Population abgebildet, aus der HES-Fälle nicht direkt abgeleitet werden konnten. Der Anteil an HES-Fällen wurde daher indirekt über literaturbasierte Anteilswerte (HE unter Eosinophilie; HES unter HE) approximiert. Die Übertragbarkeit dieser Anteilswerte ist mit Unsicherheiten verbunden, da die zugrunde liegenden Studien in Definitionen, Versorgungssettings und Studienpopulationen heterogen sind. So weicht beispielsweise bei Sade et al. (2007) die Definition der Eosinophilie ($AEC \geq 0,65 \times 10^9/L$) von anderen Publikationen ab (82). Auch Peju et al. (2018) zieht eine niedrigere AEC-Schwelle von $\geq 1 \times 10^9/L$ (statt $1,5 \times 10^9/L$) für die HE heran (89). Die Spannbreite der berichteten

Anteile spiegelt diese Heterogenität der Daten wider. Vor dem Hintergrund fehlender Direktliteratur, die einen unmittelbaren Schluss von Eosinophilie-Patient:innen auf den Anteil an HES-Patient:innen erlaubt, ist das Vorgehen dennoch methodisch transparent und basiert auf der bestverfügbaren Evidenz.

Die herangezogene Literatur umfasst ausschließlich erwachsene Patient:innen. Publikationen zur Epidemiologie des HES bei jugendlichen Patient:innen konnten nicht identifiziert werden. Die verwendeten Daten aus der Erwachsenenpopulation stellen somit die derzeit bestverfügbare Evidenz dar und wurden daher für beide Teilpopulationen zur Berechnung der Größe der Zielpopulation herangezogen.

Die Extrapolation über zukünftige Jahre basiert auf einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsraten (Compound Annual Growth Rate, CAGR)-Fortschreibung und unterstellt einen stabilen Trend. Änderungen in Diagnostik, Kodierpraxis oder Versorgung können die tatsächliche Entwicklung beeinflussen. Die Prognosen sind daher als Näherung zu verstehen und werden konsequent als Spannbreite ausgewiesen.

Für die Inzidenzberechnung ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die für die stufenweise Eingrenzung verwendeten Literaturparameter (z. B. Anteile HE unter Eosinophilie sowie HES unter HE und Subtypenanteile) aus prävalenzbasierten Angaben bzw. Querschnittsbeschreibungen abgeleitet werden. Eine direkte Übertragbarkeit dieser Parameter auf die Inzidenzschätzung ist daher nur eingeschränkt möglich, sodass die Inzidenzberechnung mit größeren Unsicherheiten behaftet ist als die Prävalenzschätzung. Zur Transparenz wurden die daraus resultierenden inzidenten Fallzahlen für alle Beobachtungsjahre (2018–2024) vollständig dargestellt (siehe Tabelle 3-9). Die Inzidenzwerte wurden im weiteren Verlauf des Dossiers jedoch nicht zur Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation herangezogen – maßgeblich für die Zielpopulationsgröße und deren Extrapolation war die Prävalenzschätzung (Ausgangsjahr 2024).

Der bisher einzige Beschluss des G-BA zu einer Nutzenbewertung im AWG „unzureichend kontrolliertes HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache“ betrifft Mepolizumab. Der Mepolizumab-Beschluss bezieht sich ausschließlich auf erwachsene Patient:innen; entsprechend erfolgte der Vergleich ausschließlich gegenüber der erwachsenen Population (≥ 18 Jahre, TP1). In dem G-BA-Beschluss aus dem Jahr 2022 wurde die Größe der Zielpopulation mit ca. 100–400 Patient:innen angegeben (100). Für das Jahr 2024 wird im Mepolizumab-Dossier eine extrapolierte GKV-Population von 345 (145–543) Patient:innen ausgewiesen (71). Die im vorliegenden Dossier hergeleitete prävalente GKV-Zielpopulation für Benralizumab fällt mit 1.538 (1.038–2.037) Patient:innen (TP1; Bezugsjahr 2024) höher aus. Auch im dem für die in dieser Nutzenbewertung relevanten Zieljahr 2026 zeigt sich eine höhere Größenordnung: Im Mepolizumab-Verfahren wird für 2026 eine extrapolierte GKV-Zielpopulation von 427 (181–672) Patient:innen ausgewiesen, während die im vorliegenden Dossier hergeleitete extrapolierte erwachsene GKV-Zielpopulation für Benralizumab (TP1) 1.700 (1.147–2.252) Patient:innen beträgt (71). Die Differenz ist vorrangig durch die eingeschränkte Vergleichbarkeit infolge methodischer Unterschiede in Falldefinition/Validierung und Eingrenzungslogik erklärbar. Im Mepolizumab-Verfahren

wurde zur Validierung ambulanter Diagnosen das Kriterium einer HES-typischen Medikation herangezogen. Dadurch wurden für die weitere Analyse nur Patient:innen eingeschlossen, für die eine HES-Therapie in den Daten erkennbar war. Unter der Annahme, dass es sich bei dieser Grundgesamtheit um Eosinophilie-Patient:innen handelt, wurde die Zielpopulation analog zu Schritt 2.2 und 2.3 in diesem Dossier über ein Stufenmodell mit Literaturdaten weiter eingegrenzt. Damit ist die abweichende Größenordnung methodisch begründet.

Insgesamt stellt das kombinierte Vorgehen aus Kassendatenanalyse und transparent dokumentierten Literaturparametern trotz der genannten Unsicherheiten die derzeit bestverfügbare Evidenzgrundlage zur Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden AWG dar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Extrapolation der GKV-Zielpopulation von Benralizumab wurde die CAGR auf Basis des arithmetischen Mittelwerts aus dem unterem und oberem Grenzwert im Zeitraum 2018–2024 berechnet und anschließend einheitlich auf den Unter- bzw. Obergrenze angewendet (siehe Tabelle 3-7).

$$CAGR = \frac{\text{Mittelwert 2024}^{\frac{1}{\text{Anzahl der Jahre}}}}{\text{Mittelwert 2018}} - 1$$

Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1):

$$CAGR = \frac{1.538^{\frac{1}{7}}}{1.083} - 1$$

$$CAGR = 0,0514 = 5,14 \%$$

Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2):

$$CAGR = \frac{13^{\frac{1}{7}}}{29} - 1$$

$$CAGR = -0,1138 = -11,38 \%$$

Ausgehend von 1.538 (1.038–2.037) erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2024 ergeben sich 1.700 (1.147–2.252) GKV-Versicherte für das Jahr 2026. Ausgehend von 13 (0–25) jugendlichen GKV-Versicherten im Jahr 2024 ergeben sich 10 (0–20) GKV-Versicherte für das Jahr 2026. Die Entwicklung der GKV-Zielpopulation von Benralizumab im AWG des unzureichend kontrollierten HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache ist in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Prognostizierte Entwicklung der deutschen GKV-Zielpopulation von Benralizumab in den nächsten fünf Jahren (2027–2031)

Jahr	Entwicklung der GKV-Zielpopulation von Benralizumab in den nächsten 5 Jahren ^a
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)	
2024	1.538 (1.083–2.037)
2025	1.617 (1.091–2.142)
2026	1.700 (1.147–2.252)
2027	1.787 (1.206–2.368)
2028	1.879 (1.268–2.489)
2029	1.975 (1.334–2.617)
2030	2.077 (1.402–2.752)
2031	2.184 (1.474–2.893)
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2)	
2024	13 (0–25)
2025	11 (0–22)
2026	10 (0–20)
2027	9 (0–17)
2028	8 (0–15)
2029	7 (0–14)
2030	6 (0–12)
2031	5 (0–11)
Gesamtpopulation (Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter)	
2024	1.550 (1.038–2.062)
2025	1.628 (1.091–2.164)
2026	1.710 (1.147–2.272)
2027	1.796 (1.206–2.385)
2028	1.887 (1.268–2.505)
2029	1.982 (1.334–2.631)
2030	2.083 (1.402–2.764)
2031	2.189 (1.474–2.904)
a: Die Projektion basiert auf einer jährlichen Fortschreibung ab 2024: Für jedes Folgejahr wurde zum Vorjahreswert der Zuwachs addiert, der bei den erwachsenen Patient:innen 5,14 % und bei den jugendlichen Patient:innen -11,38 % des Vorjahreswertes entspricht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (92, 93)	

Die Extrapolation der Größe der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheiten verbunden, da für das HES nur begrenzte belastbare Daten zur langfristigen Entwicklung der Prävalenz verfügbar sind. Die Herleitung der Größe der Ausgangspopulation basiert auf der Kassendatenanalyse und nutzt Literaturparameter als Bestandteil der Herleitung, um die in den Routinedaten identifizierten Patient:innen schrittweise auf die Zielpopulation (HES-L und HES-I) einzugrenzen. Die CAGR-Fortschreibung wurde aus dem in der Kassendatenanalyse beobachteten Verlauf (2018–2024) abgeleitet und anschließend einheitlich auf Unter- und Obergrenze angewendet; die Ergebnisse sind daher als Näherung bzw. modellhafte Fortschreibung zu verstehen. Insbesondere für die jugendliche Population (12–17 Jahre, TP2) ist zu beachten, dass die Fortschreibung auf niedrigen Fallzahlen der vergangenen Jahre beruht und eine negative Prävalenzentwicklung für einen längerfristigen Zeitraum epidemiologisch nicht interpretierbar ist. Trotz vorliegender Unsicherheiten erscheint dieses Vorgehen geeignet, da es auf den derzeit besten verfügbaren quantitativen Daten und transparent dokumentierten Annahmen beruht und die Prognose als Bereich ausgewiesen wird.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^a
Benralizumab als Add-on-Therapie	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 Zusatznutzen vor.	1.147–2.252
Benralizumab als Add-on-Therapie	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 nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.	0–20
a: Es ist die Anzahl der Patient:innen in der GKV für das Jahr 2026 angegeben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (92, 93)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Benralizumab ist im vorliegenden AWG 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 angezeigt (39).

Die Herleitung dieser Patientenzahl basiert auf der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Kassendatenanalyse und verwendet literaturbasierte Parameter als Bestandteil der Herleitung zur stufenweisen Eingrenzung auf das HES und die AWG-relevanten Subtypen HES-L und HES-I. Hierzu wurde die identifizierte Literatur herangezogen (siehe Tabelle 3-1). Für die Eingrenzung auf den Anteil der HE-Patient:innen wurden die Publikationen Ananchaisarp et al., Kim et al., Sade et al. und Mahto herangezogen (79, 80, 82, 83); für die Eingrenzung auf den Anteil der HES-Patient:innen Li et al., Peju et al. und Sreedharanunni et al. (81, 89, 90) und für die Eingrenzung auf den Anteil der Patient:innen mit HES-L und HES-I wurde die Publikation von Lefèvre et al. (2025) genutzt (98). Da das Jahr 2024 das letzte verfügbare und damit aktuelle Beobachtungsjahr der Kassendatenanalyse darstellt, wurde die prävalente Zielpopulation für 2024 hergeleitet. Um die Anzahl der Patient:innen im Jahr 2026 angeben zu können, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, wurde die Zielpopulation mithilfe der jeweiligen CAGR der erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) bzw. jugendlichen Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) auf das Jahr 2026 extrapoliert (siehe Abschnitt 3.2.4 und Tabelle 3-10).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

Die Beschreibung und Charakterisierung des HES in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 erfolgte durch die Identifizierung relevanter Fachliteratur sowie einer orientierenden Literaturrecherche. Die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 beruhen auf einer Kombination aus Kassendatenanalyse und literaturbasierten Parametern, die als Bestandteil der Herleitung zur stufenweisen Eingrenzung auf die Zielpopulation herangezogen wurden. Die Herleitung der Berechnung der Zielpopulation basiert auf einer Kassendatenanalyse des WIG2 sowie der identifizierten Literatur (siehe Tabelle 3-1). Die Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen und Projektionen erfolgte in einer separaten Excel-Datei, die in Modul 5 beigelegt ist (92). Innerhalb der Kassendatenanalyse wurden zusätzlich Daten des BMG und des statistischen Bundesamtes herangezogen (95, 97).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. 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>.
2. Stella S, Massimino M, Manzella L, et al. *Molecular Pathogenesis and Treatment Perspectives for Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes*. Int J Mol Sci. 2021; 22 (2): 486. <https://doi.org/10.3390/ijms22020486>.
3. Weller PF, Bubley GJ. *The idiopathic hypereosinophilic syndrome*. Blood. 1994; 83 (10): 2759–79. <https://doi.org/10.1182/blood.V83.10.2759.2759>.
4. 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>.
5. 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>.
6. Orphanet. *Hypereosinophile Syndrome* [online]. 2015 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: <https://www.orpha.net/de/disease/detail/168956>.
7. 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>.
8. Levi-Schaffer F, Garbuzenko E, Rubin A, et al. *Human eosinophils regulate human lung- and skin-derived fibroblast properties in vitro: a role for transforming growth factor beta (TGF-beta)*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999; 96 (17): 9660–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.17.9660>.
9. Noguchi H, Kephart GM, Colby TV, Gleich GJ. *Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in syndromes associated with fibrosis*. Am J Pathol. 1992; 140 (2): 521–8.

10. Zagai U, Dadfar E, Lundahl J, et al. *Eosinophil cationic protein stimulates TGF-beta1 release by human lung fibroblasts in vitro*. *Inflammation*. 2007; 30 (5): 153–60. <https://doi.org/10.1007/s10753-007-9032-4>.
11. Mikhail ES, Ghatol A. *StatPearls; Hypereosinophilic Syndrome*. Treasure Island (FL); 2025.
12. Akuthota P, Xenakis JJ, Weller PF. *Eosinophils: offenders or general bystanders in allergic airway disease and pulmonary immunity?* *J Innate Immun*. 2011; 3 (2): 113–9. <https://doi.org/10.1159/000323433>.
13. Leiva O, Baker O, Jenkins A, et al. *Association of Thrombosis With Hypereosinophilic Syndrome in Patients With Genetic Alterations*. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (8): e2119812. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19812>.
14. Cugno M, Marzano AV, Lorini M, et al. *Enhanced tissue factor expression by blood eosinophils from patients with hypereosinophilia: a possible link with thrombosis*. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e111862. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111862>.
15. 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>.
16. 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>.
17. Roufosse F, Weller PF. *Practical approach to the patient with hypereosinophilia*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (1): 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.011>.
18. Kovacs N, Benjamin K, Holland-Thomas N, et al. *Symptom assessment in hypereosinophilic syndrome: Toward development of a patient-reported outcomes tool*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8 (9): 3209-3212.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.069>.
19. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. *Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy*. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (6): 1319-25.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.022>.
20. Kahn JE, Groh M, Lefèvre G. *(A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders*. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4 (n.a.): 216. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00216>.
21. 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>.

22. 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>.
23. Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, et al. *Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. J Allergy Clin Immunol. 2023; 151 (6): 1415–28. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.011>.
24. Hinkle L, Gandhi N, Neal R, Narcisse V. *Hypereosinophilic syndrome presenting with gastrointestinal manifestations*. BMJ Case Rep. 2023; 16 (4): e254388. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-254388>.
25. McPherson T, Cowen EW, McBurney E, Klion AD. *Platelet-derived growth factor receptor-alpha-associated hypereosinophilic syndrome and lymphomatoid papulosis*. Br J Dermatol. 2006; 155 (4): 824–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07416.x>.
26. Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS. *Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndromes*. Immunol Allergy Clin North Am. 2007; 27 (3): 415–41. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.07.009>.
27. Shomali W, Gotlib J. *World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management*. Am J Hematol. 2019; 94 (10): 1149–67. <https://doi.org/10.1002/ajh.25617>.
28. Parrillo JE, Borer JS, Henry WL, et al. *The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients, with review of the literature*. Am J Med. 1979; 67 (4): 572–82. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(79\)90227-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(79)90227-4).
29. Bondue A, Carpentier C, Roufosse F. *Hypereosinophilic syndrome: considerations for the cardiologist*. Heart. 2022; 108 (3): 164–71. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317202>.
30. Dulohery MM, Patel RR, Schneider F, Ryu JH. *Lung involvement in hypereosinophilic syndromes*. Respir Med. 2011; 105 (1): 114–21. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.09.011>.
31. Prick JJ, Gabreëls-Festen AA, Korten JJ, van der Wiel TW. *Neurological manifestations of the hypereosinophilic syndrome (HES)*. Clin Neurol Neurosurg. 1988; 90 (3): 269–73. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(88\)90036-4](https://doi.org/10.1016/0303-8467(88)90036-4).
32. 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>.
33. Schwartz JT, Fulkerson PC. *An Approach to the Evaluation of Persistent Hypereosinophilia in Pediatric Patients*. Front Immunol. 2018; 9 (n.a.): 1944. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01944>.

34. Khoury P. *Lymphocytic-Variant Hypereosinophilic Syndromes*. The Hematologist. 2017; 14 (6): n.a. <https://doi.org/10.1182/hem.V14.6.7884>.
35. Lefèvre G, Copin M-C, Staumont-Sallé D, et al. *The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype*. Medicine (Baltimore). 2014; 93 (17): 255–66. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000088>.
36. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI). *Hypereosinophilic Syndrome* [online]. 2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.aaaai.org/conditions-treatments/related-conditions/hypereosinophilic-syndrome>.
37. Honda A, Masuda Y, Oyama Y, et al. *Prognostic factors of idiopathic hypereosinophilic syndrome: A nationwide survey in Japan*. Br J Haematol. 2024; 205 (3): 967–77. <https://doi.org/10.1111/bjh.19527>.
38. Dolin P, Pongdee T, Jain P, et al. *2316 Disease Burden of Idiopathic and Lymphocytic Hypereosinophilic Syndrome in the United States: Evidence from a Real-World Retrospective Study of De-Identified Electronic Health Records and Insurance Claims; 66th ASH Annual Meeting & Exposition (December 7–10, 2024, San Diego). Oral and Poster Abstracts*. ASH. 2024; n.a. (n.a.): 2316.
39. 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.
40. Dispenza MC, Bochner BS. *Diagnosis and Novel Approaches to the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes*. Curr Hematol Malig Rep. 2018; 13 (3): 191–201. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0448-8>.
41. Schwaab J, Lübke J, Reiter A, Metzgeroth G. *Idiopathic hypereosinophilic syndrome—diagnosis and treatment*. Allergo J Int. 2022; 31 (7): 251–6. <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00221-w>.
42. Lombardi C, Comberiati P, Ridolo E, et al. *Anti-IL-5 Pathway Agents in Eosinophilic-Associated Disorders Across the Lifespan*. Drugs. 2024; 84 (6): 661–84. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02037-0>.
43. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). *Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen / in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Februar 2026 (Stand der Fachinformation)* [online]. 2026 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: www.fachinfo.de.
44. Roufosse F, Kahn J-E, Rothenberg ME, et al. *Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146 (6): 1397–405. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.037>.

45. Schwaab J, Dolin P, Jain P, et al. *Health-Related Quality of Life, Work Productivity and Activity Impairment, and Fatigue in Patients with Idiopathic or Lymphocytic Hypereosinophilic Syndrome: A Real-World Survey*. Blood. 2024; 144 (Supplement 1): 5075. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-194818>.
46. Silver J, Strobel M, Gratie D, et al. *Patients' Perspective On The Burden Of Hypereosinophilic Syndrome*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022; 129 (5): S80. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.998>.
47. Pongdee T, Dolin P, Jain P, et al. *Treatment Patterns in Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome (I-HES) or Lymphocytic HES (L-HES) in The United States: A Real-World Retrospective Observational Cohort Study*. J Allergy Clin Immunol. 2025; 155 (2): AB83. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.266>.
48. Podjasek JC, Butterfield JH. *Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature*. Leuk Res. 2013; 37 (4): 392–5. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.12.016>.
49. Pane F, Lefevre G, Kwon N, et al. *Characterization of disease flares and impact of mepolizumab in patients with hypereosinophilic syndrome*. Front Immunol. 2022; 13 (n.a.): 935996. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.935996>.
50. Hwee J, Huynh L, da Costa W, et al. *Steroid-sparing benefits of biologic use in hypereosinophilic syndrome and substantial disease burden across subtypes*. Front Allergy. 2025; 6 (n.a.): 1605397. <https://doi.org/10.3389/falgy.2025.1605397>.
51. Malglaive P de, Groh M, Lefèvre G, et al. *Efficacy and Tolerance of Interferon-α in Hypereosinophilic Syndromes. a Retrospective Multicenter Study on 29 Patients*. Blood. 2019; 134 (Supplement_1): 2322. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-131687>.
52. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Sucher B. *Health-related quality of life associated with systemic corticosteroids*. Qual Life Res. 2017; 26 (4): 1037–58. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1435-y>.
53. Pallesen KAU, Herlin T, Holm M, et al. *Idiopathic hypereosinophilic syndrome: A rare diagnosis in children*. Clin Case Rep. 2020; 8 (10): 2013–6. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3165>.
54. Coleman T, Bickel R, Noel J, May KR. *Hypereosinophilia in Children*. Curr Allergy Asthma Rep. 2025; 25 (1): 26. <https://doi.org/10.1007/s11882-025-01205-w>.
55. Reiter A, Lefevre G, Cid MC, et al. *Association Between Baseline Therapy and Flare Reduction in Mepolizumab-Treated Patients With Hypereosinophilic Syndrome*. Front Immunol. 2022; 13 (n.a.): 840974. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840974>.

56. Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, et al. *Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9 (12): 4431-4440.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.050>.
57. Jackson DJ, Akuthota P, Andradas R, et al. *Improving Care in Eosinophil-Associated Diseases: A Charter*. Adv Ther. 2022; 39 (6): 2323–41. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02110-8>.
58. Ogbogu PU, Roufosse F, Akuthota P, et al. *Benralizumab versus placebo for hypereosinophilic syndrome: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial*. Nat Med. 2026; n.a. (n.a.): online ahead of print. <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04315-8>.
59. 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>.
60. Shiomi M, Watanabe R, Ishihara R, et al. *Comparative Insights on IL-5 Targeting with Mepolizumab and Benralizumab: Enhancing EGPA Treatment Strategies*. Biomolecules. 2025; 15 (4): 544. <https://doi.org/10.3390/biom15040544>.
61. Veltman Y, Aalbers AM, Hermans MAW, Mutsaers PGNJ. *Single-center off-label benralizumab use for refractory hypereosinophilic syndrome demonstrates satisfactory safety and efficacy*. EJHaem. 2025; 6 (1): e1014. <https://doi.org/10.1002/jha2.1014>.
62. O'Leary R, Philipenko B, Ramsahai JM, Mitchell P. *Mepolizumab to Benralizumab: A Case Series of a Beneficial Switch in Severe Asthma; AJRCCM Conference (May 17–22, 2024, San Diego)*. Am J Respir Crit Care Med. 2024; 209 (Suppl): A5381-A5381. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A5381.
63. Elsey L, Hince K, Aspin P, et al. *P101 Outcomes with mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma*. Thorax. 2021; 76 (Suppl 1): A142.1-A142. <https://doi.org/10.1136/thorax-2020-BTSabstracts.246>.
64. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. *Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*. N Engl J Med. 2024; 390 (10): 911–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311155>.
65. Mattioli I, Urban ML, Padoan R, et al. *Mepolizumab versus benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): A European real-life retrospective comparative study*. J Autoimmun. 2025; 153 (n.a.): 103398. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2025.103398>.
66. Drick N, Milger K, Seeliger B, et al. *Switch from IL-5 to IL-5-Receptor α Antibody Treatment in Severe Eosinophilic Asthma*. J Asthma Allergy. 2020; 13 (n.a.): 605–14. <https://doi.org/10.2147/JAA.S270298>.

67. Gómez-Bastero Fernández A, Medina Gallardo JF, Delgado Romero J, et al. *Effectiveness of Switching to Benralizumab in Severe Refractory Eosinophilic Asthma*. J Asthma Allergy. 2022; 15 (n.a.): 727–35. <https://doi.org/10.2147/JAA.S358705>.
68. Numata T, Miyagawa H, Nishioka S, et al. *Efficacy of benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: a retrospective, real-life study*. BMC Pulm Med. 2020; 20 (1): 207. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01248-x>.
69. AstraZeneca GmbH. *Clinical Study Report - A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 24 Week Phase III Study With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Hypereosinophilic Syndrome (HES) (NATRON), Data on file*. 2025.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1301 Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [online]. 2022 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5293/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Mepolizumab_D-748.pdf.
71. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Mepolizumab (Nucala); Modul 3C* [online]. 2021 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5290/2021_11_24_Modul3C_Mepolizumab.pdf.
72. Rondoni M, Poletti G, Tommasini N, et al. *Prevalence Of Eosinophilias (EOS), Idiopathic Hypereosinophilia And Hypereosinophilic Syndrome (HES) In A Large (One Million) Population In North Italy (The Romagna Greater Area); 20th Congress of the European Hematology Association (June 11–14, 2015, Vienna)*. Haematologica. 2015; 100 (s1): 538. abstract n. E1345.
73. Rondoni M, Tommasini N, Poletti G, et al. *Prevalence And Characterization Of Eosinophilias, Idiopathic Hypereosinophilia And Hypereosinophilic Syndrome In A Large (One Million) Population In North Italy (The Romagna Greater Area, AVR); 45th Congress of the Italian Society of Hematology, Firenze, Italy, October 4-7, 2015. Abstract Book*. Haematologica. 2015; 100 (s3): 113; P146.
74. Monsalve Arteaga L, Belhassen-García M, Alonso Sardón M, et al. *Eosinophilia in blood donors*. Med Clin Pract. 2020; 3 (1-2): 100072. <https://doi.org/10.1016/j.mcpsp.2019.09.003>.
75. Lanng K, Margolinsky RV, Wejse C, et al. *IgE and Eosinophilia in Newly Arrived Refugees in Denmark: A Cross-Sectional Study of Prevalence and Clinical Management in Primary Care*. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2025; 22 (2): 180. <https://doi.org/10.3390/ijerph22020180>.

76. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, et al. *Association of the blood eosinophil count with hematological malignancies and mortality*. Am J Hematol. 2015; 90 (3): 225–9. <https://doi.org/10.1002/ajh.23916>.
77. Le HV, Le CHH, Le PHU, Truong CTL. *Prevalence of eosinophilia in the United States (abstract); Special Issue: Abstracts of the 36th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Virtual, September 16-17, 2020*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020; 29 Suppl 3 (5038): 3–649. <https://doi.org/10.1002/pds.5114>.
78. Brigden M, Graydon C. *Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance*. Arch Pathol Lab Med. 1997; 121 (9): 963–7.
79. Ananchaisarp T, Chamroonkiadtikun P, Julamanee J, et al. *Prevalence and management of eosinophilia based on periodic health examinations in primary care clinics*. Asian Biomed (Res Rev News). 2022; 16 (5): 273–82. <https://doi.org/10.2478/abm-2022-0030>.
80. Kim D-W, Shin MG, Yun HK, et al. *Incidence and causes of hypereosinophilia (corrected) in the patients of a university hospital*. Korean J Lab Med. 2009; 29 (3): 185–93. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.3.185>.
81. Sreedharanunni S, Varma N, Sachdeva MUS, et al. *The Spectrum of Hypereosinophilia and Associated Clonal Disorders - A Real-World Data Based on Combined Retrospective and Prospective Analysis from a Tropical Setting*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2018; 10 (1): e2018052. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2018.052>.
82. Sade K, Mysels A, Levo Y, Kivity S. *Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients*. Eur J Intern Med. 2007; 18 (3): 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.09.031>.
83. Mahto V. *A Hospital Based Observational Assessment of Prevalence and Symptoms in Patients with Eosinophilia Using Peripheral Smear Method*. International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research. 2023; 15 (1): 43–7.
84. Hellmich B, Neukirch K, Lukas M, et al. *Epidemiology of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) and Hypereosinophilic Syndrome (HES) in Germany: A Claims Database Study [abstract]; ACR Convergence 2022*. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (suppl 9): 1767.
85. Requena G, Logie J, Gibbons DC, et al. *The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom*. Immun Inflamm Dis. 2021; 9 (4): 1447–51. <https://doi.org/10.1002/iid3.495>.

86. European Medicines Agency (EMA). *Public summary of opinion on orphan designation. Mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndrome* [online]. 2010 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu304213-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-mepolizumab-treatment-hypereosinophilic-syndrome_en.pdf.
87. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. *Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence*. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126 (1): 179–81. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.035>.
88. Ruan GJ, Smith CJ, Day C, et al. *A population-based study of chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified in the United States*. Am J Hematol. 2020; 95 (10): E257-E260. <https://doi.org/10.1002/ajh.25906>.
89. Peju M, Deroux A, Pelloux H, et al. *Hypereosinophilia: Biological investigations and etiologies in a French metropolitan university hospital, and proposed approach for diagnostic evaluation*. PLoS One. 2018; 13 (9): e0204468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204468>.
90. Li JC, Kahwash B, Ganju A, et al. *Characterization of hypereosinophilia in university health care systems*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021; 126 (3): 295–7. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.11.019>.
91. Khoury P, Chung Y, Carstens D, et al. *Prediction model to identify patients with hypereosinophilic syndrome using real-world data*. J Allergy Clin Immunol Glob. 2026; 5 (1): 100588. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2025.100588>.
92. AstraZeneca GmbH. *Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation für Teilpopulation 1, Data on File*. 2026.
93. AstraZeneca GmbH. *Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation für Teilpopulation 2 und Gesamtpopulation, Data on File*. 2026.
94. AstraZeneca GmbH. *Study Report. Analysis of Patients with Hypereosinophilic Syndrome (HES) in Target Population 'Fasenra' - Study Report, Data on File*. 2026.
95. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres); Mitgliederstatistik KM6 BUND. Stand: 26. August 2024* [online]. 2024 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte>.

96. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Code: 12411-0005* [online]. 2026 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0005/search/s/MTI0MTetMDAwNQ==>.
97. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011)* [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.
98. Lefèvre G, Bleuse S, Puyade M, et al. *Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes: First Findings From a Nationwide Multicenter Cohort*. Allergy. 2025; 80 (4): 1100–10. <https://doi.org/10.1111/all.16463>.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypereosinophiles Syndrom); Vom 19. Mai 2022* [online]. 2022 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8517/2022-05-19_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-748_TrG.pdf.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypereosinophiles Syndrom); Vom 19. Mai 2022* [online]. 2022 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5435/2022-05-19_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-748_BAnz.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^a					
Benralizumab (Fasenra [®]) ^b	Erwachsene und jugendliche Patient:innen im Alter von 12 Jahren und	30 mg Q4W	13	1	13
Basistherapie	älter (KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)					
Mepolizumab (Nucala [®]) ^c	Erwachsene Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne	300 mg Q4W	13	1	13
Basistherapie	erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Patientenindividuell unterschiedlich			
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP 2)					
Individualisierte Therapie ^d	Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> a: 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 erfolgte keine Unterteilung. b: Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg Q4W, verabreicht als s.c. Injektion – entweder mit einem Fertipen oder einer Fertigspritze. c: Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 300 mg Q4W, verabreicht als 3 s.c. Injektionen mit jeweils 100 mg – entweder in Form von Fertipens oder Fertigspritzen. d: 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. Quellen: (1, 2)					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-12 zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1, 2).

In den Fachinformationen ist keine maximale Therapiedauer angegeben. Deshalb wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab

Die Angaben zur Therapie mit Benralizumab wurden der Fachinformation von Fasenra[®] entnommen. Die empfohlene Dosis beträgt für beide Teilpopulationen 30 mg als s.c. Injektion alle vier Wochen. Fasenra[®] ist für die Langzeitbehandlung bestimmt (1). Es wird daher von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen. Folglich ergeben sich 13 Behandlungen pro Jahr ($365 \div 28$ Tage). Benralizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen. Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der Basistherapie können keine generalisierbaren Angaben zum Behandlungsmodus dargestellt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:***Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) – Mepolizumab***

Die Angaben zur Therapie mit Mepolizumab wurden der Fachinformation von Nucala® entnommen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 300 mg, s.c. verabreicht einmal alle vier Wochen. Nucala® ist für die Langzeitbehandlung bestimmt (2). Es wird daher von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen. Folglich ergeben sich 13 Behandlungen pro Jahr ($365 \div 28$ Tage). Mepolizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen. Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der Basistherapie können keine generalisierbaren Angaben zum Behandlungsmodus dargestellt werden.

Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) – Individualisierte Therapie

Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der individualisierten Therapie liegen keine generalisierbaren Angaben zum Behandlungsmodus vor.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gegebenenfalls Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^a				
Benralizumab (Fasenra [®]) ^b	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	13	30 mg	390 mg = 13 × 30 mg (≅ 13 Injektionslösungen à 30 mg)
Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)				
Mepolizumab (Nucala [®]) ^c	Erwachsene Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	13	300 mg	3.900 mg = 13 × 300 mg (≅ 39 Injektionslösungen à 100 mg)
Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2)				
Individualisierte Therapie ^d	Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: 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 erfolgte keine Unterteilung. b: Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg Q4W, verabreicht als s.c. Injektion – entweder mit einem Fertigpen oder einer Fertigspritze. c: Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 300 mg Q4W, verabreicht als 3 s.c. Injektionen mit jeweils 100 mg – entweder in Form von Fertigpens oder Fertigspritzen. d: 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. Quellen: (1, 2)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Informationen in Tabelle 3-13 zur Dosierung und zum Verbrauch, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen wurden, entstammen den entsprechenden Fachinformationen (1, 2).

Zur Bestimmung des Jahresverbrauchs pro Patient:in wurde die Anzahl an Behandlungstagen mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert.

Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab

Die empfohlene Dosis für Benralizumab beträgt für beide Teilpopulationen 30 mg alle vier Wochen. Folglich liegt der Jahresverbrauch bei 390 mg (13 Behandlungen × 30 mg). Benralizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen. Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der Basistherapie können keine generalisierbaren Angaben zum Jahresverbrauch dargestellt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:***Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) – Mepolizumab***

Die empfohlene Dosis für Mepolizumab beträgt für Erwachsene 300 mg alle vier Wochen. Folglich liegt der Jahresverbrauch bei 3.900 mg (13 Behandlungen × 300 mg). Mepolizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen. Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der Basistherapie können keine generalisierbaren Angaben zum Jahresverbrauch dargestellt werden.

Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) – Individualisierte Therapie

Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der individualisierten Therapie liegen keine generalisierbaren Angaben zum Jahresverbrauch vor.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab als Add-on-Therapie ^a		
Benralizumab (Fasenra [®]) ^b PZN: 15530910	2.606,27 €	2.458,95 € [1,77 € ^c ; 145,55 € ^d]
Basistherapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)		
Mepolizumab (Nucala [®]) ^c PZN: 15815848	3.731,92 €	3.730,15 € [1,77 € ^c ; 0,00 € ^d]
Basistherapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2)		
Individualisierte Therapie ^e	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: 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 erfolgte keine Unterteilung. b: Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg Q4W, verabreicht als s.c. Injektion – entweder mit einem Fertigpen oder einer Fertigspritze. c: Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 300 mg alle Q4W, verabreicht als 3 s.c. Injektionen mit jeweils 100 mg – entweder in Form von Fertigpens oder Fertigspritzen. c: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel. d: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b. 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“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT in Tabelle 3-14 werden durch die Apothekenabgabepreise sowie die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenpflichtrabatte nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 und Abs. 1b SGB V dargestellt. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelpreisen der Datenbank der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA), die auch der Lauer-Taxe als Basis gilt (Stand 01.06.2026) (3).

Es werden nur die wirtschaftlichsten Packungsgrößen aufgeführt. Es sind verschiedene Applikationen im Handel, daher wird die Berechnung exemplarisch anhand des Fertigpens dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für eine Packung mit einem Fertigpen, der 30 mg Benralizumab enthält, beträgt 2.606,27 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 2.458,95 € pro Packung. Benralizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen. Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der Basistherapie können keine generalisierbaren Angaben zu den Kosten dargestellt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) – Mepolizumab

Der AVP für eine Packung mit drei Fertigpens, die jeweils 100 mg Mepolizumab enthalten, beträgt 3.731,92 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 3.730,15 € pro Packung. Mepolizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen. Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der Basistherapie können keine generalisierbaren Angaben zu den Kosten dargestellt werden.

Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) – Individualisierte Therapie

Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der individualisierten Therapie liegen keine generalisierbaren Angaben zu den Kosten vor.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^a				
Benralizumab (Fasenra [®])	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	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)				
Mepolizumab (Nucala [®])	Erwachsene Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	-	-
Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich		
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2)				
Individualisierte Therapie ^b	Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
a: 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 erfolgte keine Unterteilung. 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. Quellen: (1, 2)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-15 wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT herangezogen (1, 2).

Gemäß der G-BA-Beschlüsse wurden nur Kosten berücksichtigt, die direkt mit der Anwendung in Zusammenhang stehen. Sind gemäß der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine generellen Unterschiede in Bezug auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erkennbar, werden diese nicht aufgeführt.

Für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zVT sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab als <i>Add-on</i> -Therapie ^a					
Benralizumab (Fasenra [®]) ^b	Erwachsene und jugendliche Patient:innen im Alter von 12 Jahren und älter (KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämato-logische sekundäre Ursache	31.966,35 €	-	-	31.966,35 €
Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1)					
Mepolizumab (Nucala [®]) ^c	Erwachsene Patient:innen mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämato-logische sekundäre Ursache	48.491,95 €	-	-	48.491,95 €
Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2)					
Individualisierte Therapie ^c	Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre; KG mind. 35 kg) mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache	Patientenindividuell unterschiedlich			
a: 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 erfolgte keine Unterteilung. b: Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg Q4W, verabreicht als s.c. Injektion – entweder mit einem Fertigpen oder einer Fertigspritze. c: Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 300 Q4W, verabreicht als 3 s.c. Injektionen mit jeweils 100 mg – entweder in Form von Fertigpens oder Fertigspritzen. d: 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. Quellen: (1–4)					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-18 wurde anhand des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT zunächst ermittelt, wie viele Packungen welcher Wirkstoffklasse pro Jahr benötigt werden. Die Anzahl an Packungen pro Jahr wurde anschließend mit den AVP nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte multipliziert.

Zu bewertendes Arzneimittel: Benralizumab

Der Verbrauch pro Gabe Benralizumab liegt bei 30 mg. Pro Anwendung wird folglich ein Fertigpen / eine Fertigspritze mit 30 mg Benralizumab benötigt. Bei 13 Behandlungen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 13 Packungen.

Die Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr betragen 31.966,35 € ($13 \times 2.458,95$ €).

Es entstehen keine Kosten für zusätzlich notwendige oder sonstige GKV-Leistungen.

Benralizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen. Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der Basistherapie können keine generalisierbaren Angaben zu den Jahrestherapiekosten dargestellt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre, TP1) – Mepolizumab

Der Verbrauch pro Gabe Mepolizumab liegt bei 300 mg. Pro Anwendung werden folglich drei Fertipens/Fertigspritzen mit 100 mg Mepolizumab benötigt. Bei 13 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 13 Packungen.

Die Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr betragen 48.491,95 € ($13 \times 3.730,15$ €).

Es entstehen keine Kosten für zusätzlich notwendige oder sonstige GKV-Leistungen.

Mepolizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen. Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der Basistherapie können keine generalisierbaren Angaben zu den Jahrestherapiekosten dargestellt werden.

Jugendliche Patient:innen (12–17 Jahre, TP2) – Individualisierte Therapie

Aufgrund der patientenindividuellen Ausgestaltung der individualisierten Therapie liegen keine generalisierbaren Angaben zu den Jahrestherapiekosten vor.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen

Kontraindikationen liegen vor bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra®) genannten sonstigen Bestandteile (1).

Patientenpräferenzen

Daten zu den Patientenpräferenzen liegen im betrachteten AWG nicht vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass hinsichtlich der Applikationsform alle vier Wochen eine einzelne s.c. Injektion Benralizumab im Vergleich zu drei s.c. Injektionen Mepolizumab bevorzugt wird.

Therapieabbrüche

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Behandlung mit Benralizumab im Versorgungsalltag. Daher wurden als Näherung die Abbruchraten der Zulassungsstudie NATRON herangezogen. Von 67 Patient:innen im Benralizumab-Arm brach lediglich ein/eine Patient:in die Therapie innerhalb der 24-wöchigen doppelblinden Studienphase ab. Grund hierfür war eine Sepsis, die nach Einschätzung der Prüfer:innen nicht im Zusammenhang mit Benralizumab stand (5).

Da eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nur eingeschränkt möglich war, wurden diese Daten zu einer Quantifizierung der Versorgungsanteile nicht herangezogen.

Versorgungsbereich

Benralizumab ist als *Add-on*-Therapie zugelassen und wird überwiegend im ambulanten Bereich Anwendung finden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist anzunehmen, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV im zu bewertenden AWG insgesamt geringer ausfallen werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. In der Versorgungsrealität werden nicht alle Patient:innen, die formal dem AWG zugeordnet werden können, mit Benralizumab behandelt werden, da auch Mepolizumab für die Zielpopulation von Benralizumab in Frage kommt. Es können zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch keine datenbasierten Aussagen zum konkreten Versorgungsanteil von Benralizumab getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in diesem Abschnitt erfolgten Angaben basieren im Wesentlichen auf den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel und der Datenbank der ABDA (1–3). Eine systematische bibliographische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

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. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). *Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen / in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Februar 2026 (Stand der Fachinformation)* [online]. 2026 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: www.fachinfo.de.
3. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). *Auszug aus der ABDA-Datenbank mit Stand 01.06.2026* [online]. 2026 [Zugriff: 02.06.2026]. URL: <https://abdata.de/abdata-profil/>.
4. AstraZeneca GmbH. *Kostenberechnung, Data on File*. 2026.
5. AstraZeneca GmbH. *Clinical Study Report - A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 24 Week Phase III Study With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients With Hypereosinophilic Syndrome (HES) (NATRON), Data on file*. 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind die Fach- und Gebrauchsinformation in ihrer Gesamtheit von Bedeutung. Die Gebrauchsinformation basiert auf der Fachinformation und ist in Bezug auf die Anwendungshinweise als inhaltsidentisch anzusehen.

Die Fachinformation von Benralizumab (Fasenra®) (Stand: 07/2026) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung und führt im Detail aus (1):

„[...]“

Dosierung und Art der Anwendung [gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation]

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 (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Nach sorgfältiger Einweisung in die subkutane Injektionstechnik und Schulung zu Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), 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.

Dosierung

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.

Asthma

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion, die ersten drei Dosen in einem Abstand von 4 Wochen und anschließend alle 8 Wochen.

EGPA

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen. Bei Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, soll überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Fasenra® in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

HES

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.

Verpasste Dosis

Wenn eine Injektion am geplanten Termin versäumt wird, soll die Anwendung schnellstmöglich gemäß dem angezeigten Dosierungsschema fortgesetzt werden; es darf keine doppelte Dosis angewendet werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra® ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Asthma nicht erwiesen. Zurzeit liegen begrenzte Daten von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren und Daten von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren vor, die in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben werden; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra® ist bei Kindern unter 6 Jahren mit Asthma nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra® ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit EGPA nicht erwiesen.

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.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion verabreicht.

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.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung der Fertigspritze oder des Fertigpens ist in der Information „Hinweise zur Anwendung“ dargestellt.

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation]***Rückverfolgbarkeit***

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

Asthma-Exazerbationen

Fasenra® soll nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert bleibt oder sich verschlimmert.

Corticosteroide

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Anwendung von Benralizumab sind akute systemische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Lichen urticatus, Ausschlag) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). 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.

Parasitäre Infektionen (Helminthen)

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 Benralizumab die Immunantwort eines Patienten auf eine Helminthen-Infektion beeinflusst.

Patienten mit einer bestehenden Helminthen-Infektion sollten vor Beginn der Therapie mit Benralizumab diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patienten während der Therapie infizieren und nicht auf eine antihelminthische Behandlung ansprechen, sollte die Therapie mit Benralizumab abgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Organgefährdende oder lebensbedrohliche EGPA

Fasenra® wurde bei Patienten mit aktiven organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen von EGPA nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Lebensbedrohliches HES

Fasenra® wurde bei Patienten mit aktiven lebensbedrohlichen Manifestationen von HES nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,06 mg Polysorbat 20 pro 30-mg-Dosis (1 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen [gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation]

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit 103 Patienten im Alter von 12 bis 21 Jahren mit schwerem Asthma, scheint die durch eine saisonale Influenzaimpfung induzierte humorale Immunantwort von einer Benralizumab-Behandlung nicht beeinträchtigt zu sein. Es ist nicht zu erwarten, dass Benralizumab einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln hat (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Benralizumab beteiligt. Es besteht kein Hinweis darauf, dass der IL 5 Rezeptor alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Eine Eosinophilen-Depletion führt nicht zu chronischen systemischen Veränderungen pro-inflammatorischer Zytokine.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit [gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation]***Schwangerschaft***

Daten zur Anwendung von Benralizumab bei Schwangeren liegen in begrenztem Umfang vor (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe).

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Monoklonale Antikörper, wie z. B. Benralizumab, werden mit fortschreitender Schwangerschaft linear durch die Plazenta hindurch transportiert; aus diesem Grund ist eine potenzielle Exposition des ungeborenen Kindes im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft wahrscheinlich größer.

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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Benralizumab oder seine Metaboliten beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Fasenra[®] unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer Benralizumab-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen [gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation]

Fasenra[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Das Sicherheitsprofil von Benralizumab ist bei Asthma, EGPA und HES ähnlich.

Die am häufigsten während der Behandlung von Asthma berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (8 %) und Pharyngitis (3 %). Die am häufigsten während der Behandlung von EGPA (17 %) und HES (16 %) berichtete Nebenwirkung sind Kopfschmerzen. Es sind Fälle von anaphylaktischen Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades unter Benralizumab berichtet worden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Benralizumab während klinischer Studien zu Asthma, EGPA und HES und aus Erfahrungen nach Markteinführung berichtet. Die Nebenwirkungshäufigkeiten werden gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-19: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis ^a	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen ^b Anaphylaktische Reaktion	Häufig Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^c	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Reaktion an der Injektionsstelle ^d	Häufig
a: Pharyngitis einschließlich „Pharyngitis“, „Pharyngitis bakteriell“, „Virale Pharyngitis“, „Pharyngitis durch Streptokokken“. b: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich „Urtikaria“, „Lichen urticatus“ und „Ausschlag“. Beispiele der damit in Verbindung stehenden gemeldeten Manifestationen und eine Beschreibung bis zu deren Beginn, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation. c: Sehr häufig in den klinischen Studien zu EGPA und HES. d: Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den placebokontrollierten Asthma-Studien traten Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erytheme, Pruritus, Papula) bei 2,2 % der Patienten auf, die mit der empfohlenen Benralizumab-Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu 1,9 % bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Die Ereignisse waren in der Regel vorübergehend.

Langzeitsicherheit

In einer 56-wöchigen Langzeit-Verlängerungsstudie (Studie 4) mit Asthma-Patienten aus den Studien 1, 2 und 3 wurden 842 Patienten mit Fasenra® in der empfohlenen Dosierung behandelt und verblieben in der Studie. Das Gesamtsicherheitsprofil war ähnlich wie in den oben beschriebenen Asthma-Studien. Zusätzlich wurden in einer offenen Verlängerungsstudie zur Langzeitsicherheit (Studie 5) mit Asthma-Patienten aus vorherigen Studien 226 Patienten bis zu 43 Monate lang mit Fasenra® in der empfohlenen Dosierung behandelt. Zusammen mit der Behandlungsdauer aus vorherigen Studien entspricht dies einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren (Bereich 8,5 Monate – 5,3 Jahre). Das Sicherheitsprofil während dieser Nachbeobachtungszeit entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Fasenra®.

Kinder und Jugendliche

Asthma

Daten bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Es wurden 108 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma in die Phase-III-Studien eingeschlossen (Studie 1: n=53, Studie 2: n=55). Von diesen erhielten 46 Placebo, 40 erhielten Benralizumab alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und anschließend alle 8 Wochen, und 22 erhielten Benralizumab alle 4 Wochen. Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (n=86) aus den Studien 1 und 2 setzten die Behandlung mit Benralizumab in Studie 4 für bis zu 108 Wochen fort. Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Jugendlichen waren mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

In einer offenen, unkontrollierten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studie von 48 Wochen mit einer begrenzten Anzahl an Kindern (n=28) mit unkontrolliertem schwerem Asthma war das Sicherheitsprofil bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren ähnlich wie das bei Erwachsenen und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

HES

Vier Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit HES wurden in die Phase-III-Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 3 Jugendliche Benralizumab und 1 Jugendlicher erhielt Placebo alle 4 Wochen. In der HES-Studie wurden bei den 3 mit Benralizumab behandelten Jugendlichen keine neuen Nebenwirkungen im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de

Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]

In klinischen Studien wurden Patienten mit eosinophilem Asthma Dosen von bis zu 200 mg Benralizumab subkutan verabreicht ohne Hinweise auf dosisabhängige Toxizitäten.

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

Inkompatibilitäten [gemäß Abschnitt 6.2 der Fachinformation]

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation]

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Fasenra® kann für maximal 14 Tage bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank muss Fasenra® innerhalb von 14 Tagen angewendet oder andernfalls entsorgt werden. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren. Nicht schütteln. Nicht Hitze aussetzen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung [gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation]

Lassen Sie die Fertigspritze bzw. den Fertigpen vor der Anwendung Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) annehmen, indem Sie den Karton für etwa 30 Minuten außerhalb des Kühlschranks liegenlassen.

Untersuchen Sie Fasenra® vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Fasenra® ist klar bis opaleszierend, farblos bis gelb und kann lichtdurchlässige oder weiße bis cremefarbene Partikel enthalten. Verwenden Sie Fasenra® nicht, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder fremde Bestandteile enthält.

Weitere Informationen und Anleitungen für die Vorbereitung und Anwendung von Fasenra® mit der Fertigspritze oder dem Fertipen sind der Gebrauchsinformation und der Information „Hinweise zur Anwendung“ zu entnehmen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. [...]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Fasenra® führen aus:

„[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

[...]“.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Der EPAR zu Fasenra® enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EPAR

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine		
Fehlende Information		
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.6 der Fachinformation	Keine
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitten 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der EPAR Produktinformation und dem EPAR entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. European Medicines Agency (EMA). *European Public Assessment Report (EPAR) of Benralizumab [Note to File]*. 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist 07/2026 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend. Gemäß aktueller Fachinformation sind keine ärztlichen Leistungen im Rahmen der Anwendung erforderlich. Eine Abrechnung über den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) ist daher nicht erforderlich (1).

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend, da Benralizumab vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.