

Benralizumab (hypereosinophiles Syndrom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue segment of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-87

Version: 1.0

Stand: 09.10.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2365

DOI: 10.60584/A26-87

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Benralizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.07.2026

Interne Projektnummer

A26-87

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-87>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (hypereosinophiles Syndrom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-87>.

Schlagwörter

Benralizumab, Hypereosinophilie-Syndrom, Nutzenbewertung

Keywords

Benralizumab, Hypereosinophilic Syndrome, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Lisa Junge
- Judith Kratel
- Daniela Preukschat
- Annette Pusch-Klein
- Sonja Schiller
- Anke Schulz
- Dorothea Sow
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Benralizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Benralizumab ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und 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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Benralizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2026 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des GBA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der GBA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der GBA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des GBA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des GBA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des GBA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom GBA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des GBA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Benralizumab	I.5
Tabelle 3: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Benralizumab	I.8
Tabelle 5: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FIP1L1-PDGFR α	FIP1-like1-Platelet-Derived Growth Factor Receptor α
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HES	hypereosinophiles Syndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Benralizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab als Add-on-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne eine erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache im Vergleich mit Mepolizumab als Add-on-Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Benralizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche 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 ^{b, c}	Mepolizumab ^c
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit klonaler/neoplastischer Eosinophilie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. c. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl Benralizumab als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Mepolizumab zusätzlich zu einer Basistherapie gegeben werden, die insbesondere die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden umfasst. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom	

Der GBA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 28.07.2026 entsprechend Tabelle 2 angepasst. Zuvor fanden 2 Beratungsgespräche zu Benralizumab im Anwendungsgebiet HES statt. Im 1. Beratungsgespräch vom 25.09.2019 benannte der GBA für erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten (12 bis 17 Jahre) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie. Im 2. Beratungsgespräch am 26.09.2024 ausschließlich zu erwachsenen Patientinnen und Patienten benannte der GBA Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) unterteilt für die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichend von der vorliegenden Fragestellung die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet in eine Teilpopulation mit erwachsenen und eine mit jugendlichen Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren. Für erwachsene Patientinnen und Patienten folgt der pU dem GBA und benennt Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für jugendliche Patientinnen und Patienten bezieht er sich auf das Beratungsgespräch vom 25.09.2019 und benennt eine individualisierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 28.07.2026.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Es wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für die Teilpopulation der Erwachsenen gibt der pU an die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs auf Grundlage der Studie NATRON mit Benralizumab und der Studie 200622 mit Mepolizumab geprüft zu haben, jedoch sieht er die Studien NATRON und 200622 als nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs an.

Für jugendliche Patientinnen und Patienten geht der pU abweichend von der Festlegung des GBA von einer individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie aus und identifiziert die RCT NATRON zum Vergleich von Benralizumab mit Placebo als für die Teilpopulation der jugendlichen Patientinnen und Patienten relevante Studie. In die Studie NATRON wurden insgesamt 134 erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit HES eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten sollten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation auch eine Hintergrundtherapie zur Behandlung des HES erhalten. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Jugendlichen ($n = 4$) ist aus Sicht des pU zwar kein Vergleich basierend auf Effektschätzern gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich, allerdings ist aus Sicht des pU die Übertragung der Ergebnisse der Studie NATRON auf jugendliche Patientinnen und Patienten möglich.

Die Studie NATRON ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA durchgeführt wurde. Damit ist auch die vom pU vorgenommene Übertragung der Evidenz auf jugendliche Patientinnen und Patienten nicht relevant. Somit liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Benralizumab.

Tabelle 3: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche 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 ^{b, c}	Mepolizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit klonaler/neoplastischer Eosinophilie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. c. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl Benralizumab als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Mepolizumab zusätzlich zu einer Basistherapie gegeben werden, die insbesondere die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden umfasst. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom		

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab als Add-on-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne eine erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache im Vergleich mit Mepolizumab als Add-on-Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Benralizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche 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 ^{b, c}	Mepolizumab ^c
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit klonaler/neoplastischer Eosinophilie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. c. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl Benralizumab als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Mepolizumab zusätzlich zu einer Basistherapie gegeben werden, die insbesondere die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden umfasst. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom	

Der GBA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 28.07.2026 entsprechend Tabelle 4 angepasst. Zuvor fanden 2 Beratungsgespräche zu Benralizumab im Anwendungsgebiet HES statt. Im 1. Beratungsgespräch vom 25.09.2019 benannte der GBA für erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten (12 bis 17 Jahre) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie [2]. Im 2. Beratungsgespräch am 26.09.2024 ausschließlich zu erwachsenen Patientinnen und Patienten benannte der GBA Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie [3].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) unterteilt für die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichend von der vorliegenden Fragestellung die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet in eine Teilpopulation mit erwachsenen und eine mit jugendlichen Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren. Für erwachsene Patientinnen und Patienten folgt der pU dem GBA und benennt Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für jugendliche Patientinnen und Patienten bezieht er sich auf das Beratungsgespräch vom 25.09.2019 und benennt eine individualisierte Therapie als

zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 28.07.2026.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Benralizumab (Stand zum 15.04.2026)
- bibliografische Recherche zu Benralizumab (letzte Suche am 15.04.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Benralizumab (letzte Suche am 15.04.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Benralizumab (letzte Suche am 15.04.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Benralizumab (letzte Suche am 30.07.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Abweichend von der zu bewertenden Fragestellung legt der pU nur für erwachsene Patientinnen und Patienten Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest (siehe Kapitel I 2). Der pU identifiziert ebenfalls keine direkt vergleichende Studie gegenüber Mepolizumab. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs von Benralizumab mit Mepolizumab über die RCT D3254C00001 (nachfolgend NATRON [4]) und die RCT 200622 [5] stuft der pU als nicht sachgerecht ein (siehe unten).

Für jugendliche Patientinnen und Patienten geht der pU abweichend von der Festlegung des GBA von einer individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie aus (siehe Kapitel I 2) und identifiziert die RCT NATRON zum Vergleich von Benralizumab mit Placebo als für die Teilpopulation der jugendlichen Patientinnen und Patienten relevante Studie. Er beschreibt jedoch, dass aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Jugendlichen kein Vergleich basierend auf Effektschätzungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sei und damit eine formale Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens im Sinne der Nutzenbewertung nicht erfolgen könne. Allerdings ist aus Sicht des pU die Übertragung der Ergebnisse der Studie NATRON auf jugendliche Patientinnen und Patienten möglich.

Die Studie NATRON ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA durchgeführt wurde. Damit ist auch die vom pU vorgenommene Übertragung der Evidenz auf jugendliche Patientinnen und Patienten nicht relevant.

In den folgenden Abschnitten wird die vom pU vorgelegte Studie NATRON sowie das Vorgehen des pU im Dossier beschrieben und die Nichteignung der Daten für die vorliegende Nutzenbewertung begründet.

Studie NATRON

Bei der Studie NATRON handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde RCT, in welche erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit HES eingeschlossen wurden. Zum Zeitpunkt des Screenings musste bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Anzeichen oder Symptome einer Verschlechterung / eines Schubs des HES vorliegen oder innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening ≥ 2 Schübe aufgetreten sein, die eine Therapieeskalation erforderlich machten. Zu Visite 1 mussten die Patientinnen und Patienten einen Bluteosinophilenwert von ≥ 1000 Zellen/ μl aufweisen. Patientinnen und Patienten mit FIP1-like1-Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor- α (FIP1L1-PDGFR α)-Translokation, solche mit lebensbedrohlichem HES oder lebensbedrohlichen Komorbiditäten des HES sowie solche ohne Ansprechen auf orale Kortikosteroide waren von der Studie ausgeschlossen.

In der Studie NATRON wurden insgesamt 134 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm Benralizumab (N = 67) und den Vergleichsarm Placebo (N = 67) randomisiert. Unter den randomisierten Patientinnen und Patienten befanden sich 4 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, von denen 3 auf den Benralizumab-Arm und 1 auf den Placeboarm randomisiert wurden. Die Gabe von Benralizumab erfolgte gemäß Fachinformation [6]. Die doppelt verblindete Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte über eine Dauer von 24 Wochen. Für alle Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Behandlungsphase beendet hatten, war es im Anschluss möglich, Benralizumab für mindestens 1 weiteres Jahr (Erwachsene) bzw. 2 weitere Jahre (Jugendliche 12 bis 17 Jahre) unverblindet zu erhalten. Alle Patientinnen und Patienten sollten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation auch eine Hintergrundtherapie erhalten, welche u. a. orale Kortikosteroide, Immunsuppressiva, Interferon- α und andere Wirkstoffe zur Kontrolle des HES und der Symptome beinhalten durfte. Die Basistherapie sollte in der Zeit ab mindestens 4 Wochen vor Screening bis einschließlich der ersten 12 Wochen der an die doppelblinde Behandlungsphase anschließenden unverblindeten Phase stabil bleiben. Nötige Modifikationen aufgrund einer Krankheitsverschlechterung, eines Schubs oder zum Management eines der Basistherapie zuzuordnenden unerwünschten Ereignisses waren aber erlaubt.

Teilpopulation der Erwachsenen: indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß pU nicht durchführbar

Der pU gibt an, für die Teilpopulation der Erwachsenen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs auf Grundlage der Studie NATRON mit Benralizumab und der Studie 200622 mit Mepolizumab geprüft zu haben (eine systematische

Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch). Die Studien NATRON und 200622 sieht der pU jedoch als nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs an. Er begründet dies mit wesentlichen Unterschieden in Studiendesign und Patientencharakteristika und legt daher keinen indirekten Vergleich vor. Für die Teilpopulation der Erwachsenen, für die er Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht, beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.

Teilpopulation der Jugendlichen: Studie NATRON für Übertragung der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche nicht geeignet

Vorgehen des pU

Der pU benennt wie oben beschrieben abweichend von der Festlegung des GBA für die Teilpopulation der jugendlichen Patientinnen und Patienten eine individualisierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Basierend auf dieser Vergleichstherapie identifiziert der pU die Studie NATRON zum Vergleich von Benralizumab gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie zur HES-Behandlung, als relevante Studie. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Jugendlichen ist aus Sicht des pU allerdings kein Vergleich basierend auf Effektschätzungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Allerdings ist aus Sicht des pU die Übertragung der Ergebnisse der Studie NATRON von Erwachsenen auf Jugendliche möglich, da von einer hohen Ähnlichkeit der krankheitsbestimmenden Mechanismen und Pharmakologie zwischen erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten auszugehen sei. Zudem sei ein zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbares Therapieansprechen plausibel sowie unterschiedliche Sicherheitsrisiken zwischen Jugendlichen und Erwachsenen nicht zu erwarten.

Übertragung der Evidenz erfolgt nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Am 28.07.2026 wurde sowohl für Erwachsene auch für Jugendliche mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für die Übertragung der Evidenz zieht der pU allerdings die Ergebnisse der Studie NATRON heran, in der eine Behandlung mit Benralizumab gegenüber einer Behandlung mit Placebo (jeweils + individueller Hintergrundtherapie) verglichen wurde.

Aufgrund der oben beschriebenen Sachlage liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Eine methodische Prüfung der vom pU vorgenommenen Übertragung der Evidenz entfällt.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen für die vorliegende Nutzenbewertung weder Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien noch aus indirekten Vergleichen vor. Die vom pU vorgenommene Übertragung der Evidenz von erwachsenen auf jugendliche Patientinnen und Patienten mit

unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache ist für die vorliegende Bewertung nicht geeignet, da keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und 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, liegen somit keine geeigneten Daten vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche 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 ^{b, c}	Mepolizumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit klonaler/neoplastischer Eosinophilie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. c. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl Benralizumab als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Mepolizumab zusätzlich zu einer Basistherapie gegeben werden, die insbesondere die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden umfasst. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HES: hypereosinophiles Syndrom		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Teilpopulation der Jugendlichen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-174.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-168. Benralizumab zur Behandlung des hypereosinophilen Syndroms.
4. Ogbogu PU, Roufosse F, Akuthota P et al. Benralizumab versus placebo for hypereosinophilic syndrome: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med 2026; 32(6): 2017-2025. <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04315-8>.
5. Roufosse F, Kahn JE, 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): 1397-1405. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.037>.
6. AstraZeneca. Fasenra 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Fasenra 30 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 07.2026 [Zugriff: 17.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
benralizumab OR MEDI-563 OR BIW-8405 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
benralizumab* OR MEDI-563 OR (MEDI 563) OR MEDI563 OR BIW-8405 OR (BIW 8405) OR BIW8405

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
benralizumab, MEDI-563, MEDI563, BIW-8405, BIW8405

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Ausführliche Informationen bezüglich der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Fasenra® zu entnehmen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3, Abschnitt 3.3)....	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.17
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.18
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.5 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Literatur	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEC	Absolute Eosinophil Count (absolute Eosinophilenzahl)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HE	Hypereosinophilie
HES	hypereosinophiles Syndrom
HES-I	idiopathisches hypereosinophiles Syndrom
HES-L	lymphozytisches hypereosinophiles Syndrom
HES-N	neoplastisches hypereosinophiles Syndrom
HES-R	reaktives hypereosinophiles Syndrom
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IgG4-RD	IgG4-Related Disease, Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das hypereosinophile Syndrom (HES) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation von Benralizumab [1] als Add-on-Therapie bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache.

Gemäß den Hinweisen des GBA ist davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten mit klonaler / neoplastischer Eosinophilie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Der pU gibt an, dass das für dieses Dossier relevante Anwendungsgebiet ausschließlich die Subtypen lymphozytisches hypereosinophiles Syndrom (HES-L) und idiopathisches hypereosinophiles Syndrom (HES-I) umfasse.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Trotz der bereits im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapie für erwachsene Patientinnen und Patienten bestehe laut pU ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren, zielgerichteten Behandlungsoptionen für das HES, um eine bessere Krankheitskontrolle zu erreichen. Zudem werde für jugendliche Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren im Anwendungsgebiet bisher ausschließlich die Basistherapie eingesetzt.

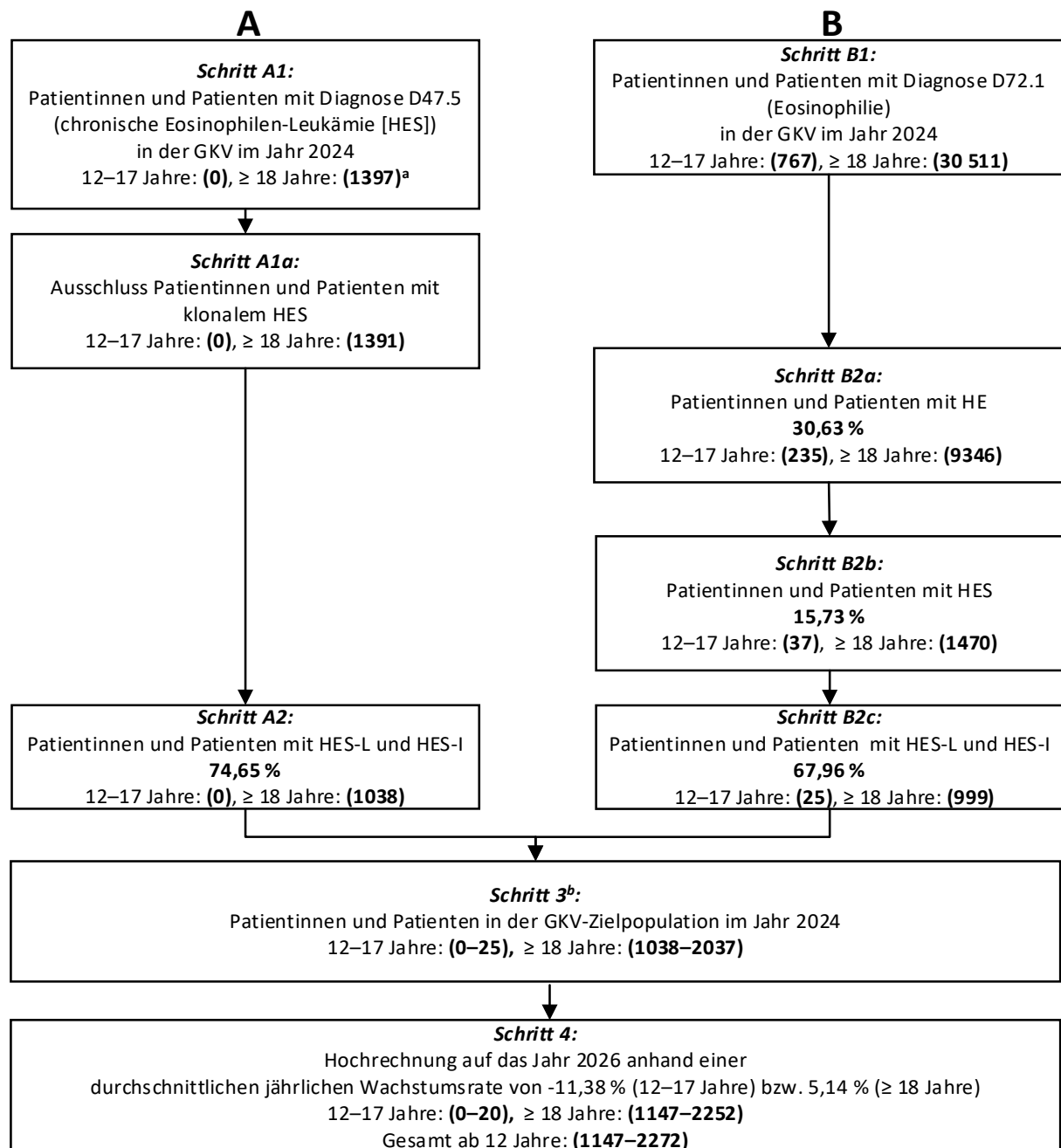
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 Ansätze: A (auf Basis des Diagnosecodes D47.5 [chronische Eosinophilen-Leukämie [HES]] gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation [ICD-10-GM]) und B (auf Basis des Diagnosecodes D72.1 [Eosinophilie]). Da gemäß pU kein spezifischer ICD-10-GM-Code für das HES existiere, wurden 2 Kohorten (Ansätze) ausgewertet.

Die zugehörigen Schritte werden in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und anschließend separat je Ansatz bis Schritt 2 beschrieben. Die Ausgangsbasis sowie Schritte 3

und 4 umfassen beide Ansätze. Der pU bildet aus den beiden Ansätzen eine Spanne, wobei Ansatz A die untere Grenze und die Summe aus Ansatz A und B die obere Grenze darstellt.



GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HE: Hypereosinophilie; HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-I: idiopathisches hypereosinophiles Syndrom; HES-L: lymphozytisches hypereosinophiles Syndrom

a: eigene Berechnung auf Basis der Angaben in der Routinedatenanalyse [2] (≥ 18 Jahre: 1391 + 6)

b: Die Spannen berechnen sich aus Ansatz A (Schritt A2) als untere Grenze und Ansatz A + Ansatz B (Schritt A2 + Schritt B2c) als obere Grenze.

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Versicherte in der WIG2-Forschungsdatenbank im Jahr 2024

Die Datengrundlage für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) [2-4]. Die WIG2-Forschungsdatenbank umfasst anonymisierte Routinedaten von ca. 4,5 Millionen Versicherten aus gesetzlichen Krankenkassen und stellt laut der Autorengruppe der Analyse eine für Deutschland repräsentative Stichprobe in Bezug auf Alter, Geschlecht und Morbidität dar.

In die Routinedatenanalyse wurden ausschließlich Versicherte im Alter von ≥ 12 Jahren mit kontinuierlicher Versicherung im jeweiligen Beobachtungsjahr (01.01. bis 31.12.) mit einer maximalen Versicherungslücke von 14 Tagen oder bis zu ihrem Tod eingeschlossen.

Vorliegende Analyse der WIG2-Forschungsdatenbank umfasst den Beobachtungszeitraum von 2018 bis 2024. Mit Bezug auf das Jahr 2024, welches der pU für die Herleitung der Patientenzahlen verwendet, lässt sich eine Ausgangsbasis von 3 133 821 Versicherten in der Forschungsdatenbank [2] entnehmen.

Die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten erfolgte laut pU anhand der KM6-Statistik für das Jahr 2024 [5] und basierte auf 62 422 769 GKV-Versicherten ab 18 Jahre und 4 075 301 GKV-Versicherten im Alter von 12 bis 17 Jahre. Für die Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung wurden laut pU die amtlichen Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2024 herangezogen [6]. Der pU beschreibt zudem, dass zur Verbesserung der Übertragbarkeit alters- und geschlechtsadjustierte Raten mittels direkter Standardisierung über die Software R berechnet wurden.

Ansatz A: Herleitung über den ICD-10-GM-Code D47.5 (chronische Eosinophilen-Leukämie [HES])

Schritt A1: Patientinnen und Patienten mit Diagnose D47.5 (chronische Eosinophilen-Leukämie [HES]) in der GKV im Jahr 2024

Für Ansatz A wurde die Stichprobe auf diejenigen eingegrenzt, die im Beobachtungsjahr 2024 mindestens 1 der folgenden Aufgreifkriterien erfüllten:

- mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose D47.5 (chronische Eosinophilen-Leukämie [HES]), und / oder
- mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen D47.5 (chronische Eosinophilen-Leukämie [HES]) in unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium).

Anhand dessen wurden 0 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren und 1391 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren in der GKV im Jahr 2024 ermittelt. Eigene

Berechnungen auf Basis der Angaben in der Routinedatenanalyse [2] für Schritt A1a ergeben 1397 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren (= 1391 + 6).

Schritt A1a: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit klonalem HES

Der herangezogene ICD-10-GM-Code D47.5 umfasse laut pU verschiedene Formen des HES, darunter das HES-I, das HES-L, das reaktive hypereosinophile Syndrom (HES-R), die chronische eosinophile Leukämie und das klonale HES. Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit neoplastischem hypereosinophilem Syndrom (HES-N) (Überbegriff von klonalen Formen des HES) als solche, die mit TKI behandelt werden [7] und die nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen. Der Routinedatenanalyse lässt sich entnehmen, dass 6 Patientinnen und Patienten mit klonalem HES mit TKI behandelt wurden (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Asciminib oder Ponatinib) und auf dieser Basis ausgeschlossen wurden. Durch den Ausschluss verbleiben laut pU primär Patientinnen und Patienten mit HES-L, HES-I und HES-R.

Schritt A2: Patientinnen und Patienten mit HES-L und HES-I

Da das laut pU relevante Anwendungsgebiet die Subtypen HES-L und HES-I umfasse, grenzt er die Patientenzahl aus Schritt A1 mit einem Anteil von 74,65 % auf Patientinnen und Patienten mit diesen Subtypen ein. Dieser Anteil kommt aus einer Publikation von Lefèvre et al. [8] zu einer prospektiven nationalen Kohortenstudie, in der u. a. die Verteilung der Diagnosen von Patientinnen und Patienten mit Hypereosinophilie(HE)- und HES-Subtypen im Zeitraum 2019 bis 2023 in Krankenhäusern oder HES-Zentren in Frankreich untersucht wurde. In die Studie wurden einerseits neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten als auch Patientinnen und Patienten mit länger zurückliegender Diagnose (Diagnose mindestens 6 Monate vor Einschluss in die Studie) eingeschlossen. In einer vorläufigen Analyse vom März 2023 wurden 550 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, davon 276 Neudiagnostizierte und 274 bereits länger mit HES Diagnostizierte. Der pU ordnet das IgG4-assoziierte HES in Ermangelung eines eigenständigen ICD-10-Codes in Deutschland dem HES-R zu. Des Weiteren beschreibt er, dass für die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis ein separater ICD-10 Code in Deutschland existiere und HE-US nicht der Definition für HES entspreche. Der pU dividiert zur Reskalierung den Anteil aus Lefèvre et al. [8] des jeweiligen Subtyps durch die Summe der Anteile von HES-L, HES-I, HES-R und HES / IgG4-RD ($6 \% + 47 \% + 16 \% + 2 \% = 71 \%$). Darauf basierend errechnet er für die HES-L einen Anteilswert von 8,45 % und für die HES-I einen Anteilswert von 66,20 % jeweils an der Summe der herangezogenen Subtypen. Er addiert beide Anteilswerte und weist einen Anteil von 74,65 % aus.

Angewendet auf den Schritt A1 berechnet der pU eine Anzahl von 0 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahre und 1038 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit HES-L und HES-I.

Ansatz B: Herleitung über den ICD-10-GM-Code D72.1 (Eosinophilie)

Schritt B1: Patientinnen und Patienten mit Diagnose D72.1 (Eosinophilie) in der GKV im Jahr 2024

Für Ansatz B wurde die Stichprobe auf diejenigen eingegrenzt, die im Beobachtungsjahr 2024 mindestens 1 der folgenden Aufgreifkriterien erfüllten:

- mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose D72.1 (Eosinophilie), und / oder
- mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen D72.1 (Eosinophilie) in unterschiedlichen Quartalen (M2Q-Kriterium).

Laut pU erfüllen hochgerechnet 767 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahre und 30 511 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren in der GKV diese Aufgreifkriterien.

Um potenzielle Überschneidungen zwischen den Ansätzen A und B zu reduzieren, wurden Patientinnen und Patienten aus dem Ansatz B ausgeschlossen, sofern sie im selben Beobachtungsjahr gleichzeitig die Einschlusskriterien aus dem Ansatz A erfüllten.

Laut pU sind in dem ICD-10-GM-Code D72.1 die allergische Eosinophilie, Eosinophile leukämoide Reaktion, Eosinophilie, hereditäre Eosinophilie und HE enthalten. Da die Routinedaten anhand dieses Codes laut pU keine Differenzierung zwischen der Eosinophilie, HE und HES möglich machen würden, nimmt er, wie im Folgenden beschrieben, eine schrittweise Eingrenzung auf diejenigen mit HES-L und HES-I anhand von Literaturangaben vor.

Schritt B2a: Patientinnen und Patienten mit HE

Zur Bestimmung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit HE an denjenigen mit Eosinophilie zieht der pU 4 Studien [9-12] heran:

In einer retrospektiven Studie von Ananchaisarp et al. [9] wurden in einem Krankenhaus in Thailand im Jahr 2018 von 10 299 untersuchten Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 15 Jahren 988 mit Eosinophilie diagnostiziert. Die Eosinophilie wurde dabei als absolute Eosinophilenzahl (AEC) von $> 0,5 \cdot 10^9/l$ definiert. Von den 988 diagnostizierten Patientinnen und Patienten wurden laut pU 76 mit moderater (AEC 1,5 bis $4,9 \cdot 10^9/l$) und 4 mit schwerer Eosinophilie (AEC $\geq 5 \cdot 10^9/l$) eingestuft, woraus der pU einen Anteil von 8,10 % Fällen mit HE (AEC $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$) unter denjenigen mit Eosinophilie herleitet [9].

Kim et al. [11] analysierten retrospektiv Patientendaten von 1 Universitätskrankenhaus in Korea im Jahr 2007, um u. a. die Ursachen einer Eosinophilie zu untersuchen. Unter 41 137 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit hämatologischem Profil, lag bei 5019 Patientinnen und Patienten eine Eosinophilie (AEC $> 0,5 \cdot 10^9/l$) und bei 373 eine HE

($AEC \geq 1,5 * 10^9/l$) vor. Der pU berechnet daraus einen Anteil von 7,43 % an Patientinnen und Patienten mit HE unter denen mit Eosinophilie.

In der retrospektiven Studie von Sade et al. [10] wurden u. a. die klinischen Merkmale 100 erwachsener Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie ($AEC \geq 0,65 * 10^9/l$) im Zeitraum der Jahre 1999 bis 2000 in 1 Krankenhaus in Israel untersucht. Die Eosinophilie wurde in mild ($AEC 0,65$ bis $< 1,5 * 10^9/l$), moderat ($AEC 1,5$ bis $5 * 10^9/l$) und schwer ($AEC > 5 * 10^9/l$) klassifiziert. Der pU summiert die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit einem Eosinophilenwert von $\geq 1,5$ Eosinophilen $* 10^9/l$ und gibt als Ergebnis einen Anteilswert von 67 % für Patientinnen und Patienten mit HE unter denen mit Eosinophilie an.

Mahto et al. (2023) [12] analysierten in einer Beobachtungsstudie in 1 Krankenhaus in Indien über 1 Jahr u. a. die Unterteilung von Schweregraden der Eosinophilie ($AEC \geq 0,5 * 10^9/l$) von 100 Patientinnen und Patienten. Darunter wurden 60 milde, 30 moderate und 10 schwere Fälle mit Eosinophilie beschrieben. Unter Berücksichtigung der insgesamt 40 moderaten und schweren Fälle ($AEC \geq 1,5 * 10^9/l$), ergibt sich gemäß pU ein Anteil von 40,00 % für Patientinnen und Patienten mit HE unter denjenigen mit Eosinophilie.

Der pU berechnet anhand der Anteilswerte der einzelnen Studien ($[8,10 \% + 7,43 \% + 67,00 \% + 40,00 \%] / 4$) einen Mittelwert von 30,63 %. Angewendet auf Schritt B1 errechnet der pU eine Anzahl von 235 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahre und 9346 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit HE.

Schritt B2b: Patientinnen und Patienten mit HES

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit HES an denjenigen mit HE verweist der pU auf 3 Studien [13-15]:

Li et al. (2021) [15] untersuchten retrospektiv 84 Erwachsene mit HE ($AEC \geq 1,5 * 10^9/l$) aus 2 Universitätskrankenhäusern in den USA u. a. auf ihre Krankheitsätiologie. Bei 10 Patientinnen und Patienten mit HE wurde ein HES diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von 11,90 %.

In der Studie von Peju et al. [13] wurde von 159 Erwachsenen einer Klinik in den französischen Alpen in den Jahren 2009 bis 2015 mit bestätigter Eosinophilie ($AEC > 1 * 10^9/l$), bei denen eine diagnostische Evaluation vorlag, bei 5 Patientinnen und Patienten ein HES diagnostiziert. Basierend darauf berechnet der pU einen Anteil von 3,10 %.

Sreedharanunni et al. [14] analysierten in einer kombinierten retrospektiven und prospektiven Analyse Patientinnen und Patienten mit HE / HES im Zeitraum 2009 bis 2016, die in 1 Krankenhaus in Indien behandelt wurden. Die HE wurde mit einem $AEC > 1,5 * 10^9/l$ definiert, während ein HES bei Vorliegen einer HE mit Organbeteiligung diagnostiziert wurde.

In der Studie wurden von 84 Patientinnen und Patienten mit HE / HES 27 Patientinnen und Patienten mit HES klassifiziert, was laut pU 32,00 % derjenigen mit HE entspricht.

Der pU berechnet anhand den Anteilswerten der einzelnen Studien ($[11,90 \% + 3,10 \% + 32,00 \%] / 3$) einen Mittelwert von 15,73 %. Angewendet auf Schritt B2a errechnet der pU eine Anzahl von 37 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahre und 1470 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit HES.

Schritt B2c: Patientinnen und Patienten mit HES-L und HES-I

Der pU grenzt die Patientenzahl aus Schritt B2b mit einem Anteil von 67,96 % auf Patientinnen und Patienten mit HES-L und HES-I ein. Diesen Anteil berechnet er anhand der bereits in Schritt A2 erwähnten Studie von Lefèvre et al [8]. Im Vergleich zu Ansatz A verwendet der pU zur Reskalierung der Verteilung der Subtypen neben den Anteilen von HES-L, HES-I, HES-R und HES / IgG4-RD auch HES-N. Hierfür dividiert er den Anteil des jeweiligen Subtyps [8] durch die Summe der genannten Anteile ($6 \% + 47 \% + 7 \% + 16 \% + 2 \% = 78 \%$). Darauf basierend errechnet er für die HES-L einen Anteil von 7,69 % und für die HES-I einen Anteil von 60,26 % jeweils an der Summe der herangezogenen Subtypen. Er addiert beide Anteilswerte und weist einen Anteil von 67,95 % aus.

Angewendet auf den Schritt B2b berechnet der pU eine Anzahl von 25 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahre und 999 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit HES-L und HES-I.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2024

Der pU bildet schließlich aus den beiden Ansätzen für die jeweiligen Altersgruppen eine Spanne. Er beschreibt, dass Ansatz A (Schritt A2) die untere Grenze der Zielpopulation bilde. Für die obere Grenze bildet er die Summe aus Ansatz A (Schritt A2) und B (Schritt B2c).

Der pU weist somit eine Anzahl von 0 bis 25 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahre und 1038 bis 2037 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2024 aus.

Schritt 4: Hochrechnung auf das Jahr 2026

Für die Extrapolation der Patientenzahlen vom Jahr 2024 auf das Jahr 2026 berechnet der pU für beide Altersgruppen jeweils die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate auf Basis der arithmetischen Mittelwerte aus der unteren und oberen Grenze der Anzahl der GKV-Versicherten der Jahre 2018 und 2024. Er schreibt diese anschließend auf die untere bzw. obere Grenze bis zum Jahr 2026 fort.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren berechnet er eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von – 11,38 % und für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 5,14 %.

Insgesamt ergibt sich eine Anzahl von 1147 bis 2272 Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahre in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2026, davon fallen 0 bis 20 Patientinnen und Patienten in die Altersgruppe 12 bis 17 Jahre und 1147 bis 2252 Patientinnen und Patienten in die Altersgruppe ≥ 18 Jahre.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze unsicher und in der Obergrenze überschätzt. Die maßgeblichen Aspekte werden nachfolgend beschrieben.

Zu den Schritten A1 und B1: verwendete ICD-10-GM-Codes in den Routinedaten

Wie der pU selbst beschreibt, ist die Identifikation potenzieller Patientinnen und Patienten mit HES in Routinedaten nur annähernd über die ICD-10-GM-Codes D47.5 (chronische Eosinophilen-Leukämie [Hypereosinophiles Syndrom]) und D72.1 (Eosinophilie) möglich, weil für das HES kein spezifischer ICD-10-GM-Code existiert.

Die Autorengruppe der Routinedatenanalyse [2] weist außerdem für den ICD-10-GM-Code D47.5 auf eine potenziell systematische Untercodierung in den Daten hin, u. a. weil die Erkrankung schwer zu diagnostizieren ist. Dies führt in Bezug auf die untere Grenze zu einer Unterschätzung und in Bezug auf die obere Grenze zu Unsicherheit.

Zu Schritt A1a: Ausschluss klonaler HES

Der pU schließt in Ansatz A diejenigen mit klonaler HES aus, die im Beobachtungsjahr TKI erhalten. Er weist selbst darauf hin, dass sich klonale Fälle dadurch nicht vollständig ausschließen lassen, beispielsweise bei fehlender oder nicht im Beobachtungsjahr dokumentierter TKI-Therapie. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Leitlinie „Eosinophilie: Primäre klonale Eosinophile und Differentialdiagnosen“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. [7] neben TKI noch weitere Therapien für Patientinnen und Patienten mit klonalem HES angewendet werden.

Das Vorgehen des pU in diesem Schritt ist somit als überschätzt einzuordnen, da noch weitere Fälle mit klonaler HES enthalten sein können.

Zu den Schritten B2a bis B2c: Eingrenzung auf HES-L und HES-I über Literaturdaten

Der pU weist selbst darauf hin, dass die Übertragbarkeit der verwendeten Anteilswerte in den zugrunde liegenden Studien der Schritte B2a bis B2c aufgrund u. a. heterogener

Studienpopulationen mit Unsicherheiten verbunden ist. So ist beispielsweise der Anteil von 3,10 % aus der Studie von Peju et al. [13] (Schritt B2b) nicht auf den Schritt zuvor (Schritt B2a) übertragbar, da er sich auf Patientinnen und Patienten mit Eosinophilie bezieht und nicht auf diejenigen mit HE.

Die Publikationen von Sade et al. [10] und Mahto et al. (2023) [12] (Schritt B2a) basieren auf einer sehr niedrigen Anzahl an Patientinnen und Patienten in Israel und Indien. Bei der Studie von Kim et al. [11] ist nur das Abstract auf Englisch verfügbar und das methodische Vorgehen ist somit nicht nachvollziehbar. Zudem stammen die Anteile u. a. aus Studien in Thailand, Korea und Indien. Aufgrund dessen ist eine andere Verteilung der einzelnen HES-Subtypen zu vermuten (z. B. einen höheren Anteil an Infektionen oder Parasiten als Ursache eines HES). Die Repräsentativität der aus diesen Studien gewonnenen Anteilswerte ist somit unsicher.

Der pU bildet in den Schritten B2a und B2b Mittelwerte aus den Literaturangaben. Stattdessen hätte die Verwendung einer Spanne der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung getragen.

Zudem ist zu beachten, dass sich die verwendeten Literaturangaben zum Teil nur auf Erwachsene beziehen. Der pU gibt an, dass Publikationen zur Epidemiologie des HES bei Jugendlichen nicht identifiziert werden konnten. Dies führt zu weiterer Unsicherheit in der Altersgruppe 12 bis 17 Jahre.

Zu den Schritten A2 und B2c: Patientinnen und Patienten mit HES-L und HES-I

Die Eingrenzung auf die Subtypen HES-L und HES-I durch den pU erfolgte für beide Ansätze ausschließlich auf Basis der Literaturangaben von Lefèvre et al. [8]. Die Autorengruppe weist darauf hin, dass der Anteil an HE / HES-R bei Neudiagnostizierten höher ausfällt als bei länger Diagnostizierten (24 % versus 7 %). Die Anteile an HES-I und HES-L fielen hingegen bei länger Diagnostizierten höher aus im Vergleich zu Neudiagnostizierten (52 % versus 42 % für die HES-I und 9 % versus 4 % für die HES-L). Dementsprechend führt die Übertragung von Subgruppenanteilen von Lefèvre et al. [8] aus einer Studienpopulation, die zur Hälfte aus Neudiagnostizierten besteht, auf prävalente Patientinnen und Patienten mit HES aus Routinedaten zu einer Unterschätzung.

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten mit HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache als diejenigen mit HES-I und HES-L. Es ist unklar, ob dadurch tatsächlich alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet hinreichend und spezifisch abgebildet werden.

Zu Schritt 4: Hochrechnung auf das Jahr 2026

Die Extrapolation der ermittelten Zielpopulation ist aus den bereits beschriebenen Gründen mit Unsicherheit verbunden. Der pU weist zudem selbst darauf hin, dass sich potenzielle Änderungen in Diagnostik, Kodierpraxis oder Versorgung auf die tatsächliche Entwicklung der

durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate auswirken können. Insbesondere sei für die jugendliche Population zu beachten, dass die Fortschreibung auf niedrigen Fallzahlen der vergangenen Jahre beruhe (z. B. 29 Fälle im Jahr 2018 und 13 Fälle im Jahr 2024).

Darüber hinaus besteht die Zielpopulation laut Fachinformation [1] aus Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache. Der pU nimmt keine explizite Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES vor. Dies führt zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im gleichen Anwendungsgebiet, ausschließlich für Erwachsene, liegt bislang 1 Verfahren zur Bewertung von Mepolizumab aus dem Jahr 2021 vor [16]. Im zugehörigen Beschluss wurde eine Anzahl von ca. 100 bis 400 Patientinnen und Patienten in der GKV mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache zugrunde gelegt [17]. Für das Jahr 2026 wird in Modul 3 C von Mepolizumab eine extrapolierte GKV-Zielpopulation von 427 (181 bis 672) Patientinnen und Patienten ausgewiesen [18]. Die im vorliegenden Verfahren hergeleitete GKV-Zielpopulation für Benralizumab fällt mit 1147 bis 2252 erwachsenen Patientinnen und Patienten im Jahr 2026 deutlich höher aus.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde im Verfahren zu Mepolizumab [16] als unsicher bewertet. Dies war zurückzuführen auf gegenläufige Effekte im Rahmen der Herleitung. Der größte Unterschied zum aktuellen Verfahren liegt in der Ausgangsbasis der zugrunde gelegten Routinedatenanalysen (396 Patientinnen und Patienten im Verfahren zu Mepolizumab [16] versus 1391 bis 31 902 [3] im aktuellen Verfahren). Es wurden zwar in beiden Verfahren dieselben ICD-10-Codes (D47.5 und D72.1) verwendet allerdings in unterschiedlichen Datenbanken. Zusätzlich wurden im Verfahren zu Mepolizumab [16] jedoch bei ambulanten Diagnosen Verschreibungen bestimmter zugelassener Arzneimittel als Aufgreifkriterien verwendet. Darüber hinaus grenzt der pU die gesamte Ausgangsbasis zusätzlich über Literaturdaten auf HE und HES ein. Dies führt zu einer zu geringen Ausgangsbasis gegenüber dem aktuellen Verfahren.

Davon abweichend wurde sowohl im Verfahren zu Mepolizumab [16] als auch im aktuellen Verfahren keine Eingrenzung auf das unzureichend kontrollierte HES vorgenommen.

Mit Blick auf die Ausgangsbasis und die nachfolgenden Rechenschritte ist die vorliegende Herleitung methodisch besser nachvollziehbar. Dennoch ist aufgrund der gegenläufigen Effekte und der fehlenden Eingrenzung auf das unzureichend kontrollierte HES davon auszugehen, dass die tatsächlichen Patientenzahlen zwischen der Obergrenze des Verfahrens zu Mepolizumab [16] (400) und der Untergrenze im aktuellen Verfahren (1147) liegen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu seinem Vorgehen in Schritt 5 (siehe Abschnitt II 1.3.1) nimmt der pU eine jährliche Änderungsrate von 5,14 % für Erwachsene und – 11,38 % für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren an und berechnet auf dieser Basis eine Anzahl von 1474 bis 2893 Erwachsene und 0 bis 11 Jugendliche in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2031.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Benralizumab (als Zusatzbehandlung)	Erwachsene und Jugendliche 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 ^b	1147–2272	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze unsicher und in der Obergrenze überschätzt. Der maßgebliche Grund hierfür ist die fehlende Einschränkung der Zielpopulation auf diejenigen mit unzureichend kontrollierter HES.
a. Angabe des pU b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit klonaler / neoplastischer Eosinophilie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HES: hypereosinophiles Syndrom; HES-I: idiopathisches hypereosinophiles Syndrom; HES-L: lymphozytisches hypereosinophiles Syndrom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der GBA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als Add-on-Therapie benannt:

- Mepolizumab

Der GBA weist darauf hin, dass sowohl Benralizumab als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Mepolizumab zusätzlich zu einer Basistherapie gegeben werden, die insbesondere die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden umfasst. Sowohl die Basistherapie als auch Mepolizumab (bei Jugendlichen) stelle eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar und gelte nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard.

Der GBA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU am 28.07.2026 angepasst. Der pU bezieht sich abweichend nach eigenen Angaben in Modul 3 auf 2 frühere Beratungsgespräche.

Der pU unterscheidet in 2 Teilpopulationen (Erwachsene und Jugendliche). Für Erwachsene gibt der pU Kosten für Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie an.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren bezieht sich der pU basierend auf einem früheren Beratungsgespräch auf eine Therapie nach Maßgabe des Arztes bzw. individualisierte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er gibt an, dass die Kosten für diese Therapie patientenindividuell unterschiedlich sind. Eine Kommentierung in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.3 entfällt.

Der pU beschreibt die Jahrestherapiekosten für die Basistherapie jeweils als patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist nachvollziehbar. Eine Kommentierung in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.3 entfällt.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Benralizumab und Mepolizumab entsprechen den Fachinformationen [1,19].

Da in den Fachinformationen [1,19] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Benralizumab und Mepolizumab (Fertigpen bzw. Fertigspritze) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2026 wieder.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass den Fachinformationen von Benralizumab und Mepolizumab (Fertigpen bzw. Fertigspritze) [1,19] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Benralizumab	Erwachsene und Jugendliche 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 ^b	31 966,35	0	0	31 966,35	Die Angaben des pU zu den Kosten von Benralizumab sind plausibel.
Basistherapie ^b		patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten der Basistherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Mepolizumab	Erwachsene und Jugendliche mit unzureichend kontrolliertem HES ohne eine erkennbare, nicht hämatologische sekundäre Ursache ^b	48 491,95	0	0	48 491,95	Die Angaben des pU zu den Kosten von Mepolizumab (Fertigpen bzw. Fertigspritze) sind für Erwachsene plausibel. Für Jugendliche macht der pU in Modul 3 A dazu keine Angaben. Er gibt an, dass die Kosten für eine individualisierte Therapie patientenindividuell unterschiedlich sind.
Basistherapie ^b		patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten der Basistherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU b. die Basistherapie besteht nach Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA vom 28.07.2026 insbesondere aus oralen Kortikosteroiden. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HES: hypereosinophiles Syndrom; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zum Versorgungsanteil. Er nennt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1] und geht davon aus, dass Benralizumab als Add-on-Therapie überwiegend im ambulanten Bereich Anwendung finden wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Fasenra 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Fasenra 30 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 07.2026 [Zugriff: 17.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. AstraZeneca. Study Report. Analysis of Patients with Hypereosinophilic Syndrome (HES) in Target Population 'Fasenra' - Study Report.
3. AstraZeneca. Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation für Teilpopulation 1.
4. AstraZeneca. Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation für Teilpopulation 2 und Gesamtpopulation.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres) [online]. 2024. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. 2026. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0005/search/s/MTI0MTetMDAwNQ==>.
7. Metzgeroth G, Reiter A, Goede J et al. Eosinophilie: Primäre klonale Eosinophile und Differentialdiagnosen [online]. 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eosinophilie-primare-klonale-eosinophile-und-differentialdiagnosen/@@guideline/html/index.html>.
8. Lefèvre G, Bleuse S, Puyade M et al. Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes: First Findings From a Nationwide Multicenter Cohort. Allergy 2025; 80(4): 1100-1110. <https://doi.org/10.1111/all.16463>.
9. Ananchaisarp T, Chamroonkiadtikun P, Julamanee J et al. Prevalence and management of eosinophilia based on periodic health examinations in primary care clinics. Asian biomedicine : research, reviews and news 2022; 16(5): 273-282. <https://doi.org/10.2478/abm-2022-0030>.
10. Sade K, Mysels A, Levo Y et al. 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>.
11. Kim D-W, Shin MG, Yun HK et al. Incidence and causes of hypereosinophilia (corrected) in the patients of a university hospital. The Korean journal of laboratory medicine 2009; 29(3): 185-193. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.3.185>.

12. 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): 43-47.
13. 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>.
14. 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>.
15. Li JC, Kahwash B, Ganju A et al. Characterization of hypereosinophilia in university health care systems. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2021; 126(3): 295-297.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.11.019>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (hypereosinophiles Syndrom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-152_mepolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/758/#beschluesse>.
18. GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Mepolizumab (Nucala) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5290/2021_11_24_Modul3C_Mepolizumab.pdf.
19. GlaxoSmithKline. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen / in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2026. URL: www.fachinfo.de.