

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Benralizumab (Fasenra[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Stufenschema der Herangehensweise zur Kontrolle von Asthmasymptomen und zur Verringerung zukünftiger Risiken durch Erhaltungstherapien gemäß GINA 2017....	12
Tabelle 2-4: Zusammenfassende Übersicht über die in Deutschland bei Asthma zugelassenen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie und zur <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie	16
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Pathophysiologie des eosinophilen Asthmas.....	9
Abbildung 2-2: Direkte Interaktion von Benralizumab mit der α -Kette des IL-5-Rezeptors (antigenbindendes Fragment) und mit einer NK-Zelle (Fc-Region).....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (<i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i>)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
anti-IgE-mAB	monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (<i>anti-Immunglobuline-E-monoclonal-Antibody</i>)
anti-IL-5-mAB	monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5 (<i>anti-Interleukin-5-monoclonal-Antibody</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CysLT ₁ R	Cysteinyl-Leukotrien-Typ-1-Rezeptor
ECP	eosinophiles kationisches Protein (<i>Eosinophil Cationic Protein</i>)
EDN	<i>Eosinophil-derived Neurotoxin</i>
Fab	antigenbindendes Fragment
Fc	<i>Fragment crystallizable</i>
FcεRI	hochaffiner IgE-Rezeptor
FcγRIII	γ-Fc-Rezeptor Typ 3
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
ICS	inhalatives Kortikosteroid (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
IgE	Immunglobulin E
IgG _{1κ}	Immunglobulin G, Subklasse 1, leichte Kette des Isotypen κ
IL	Interleukin
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-13	Interleukin-13
IL-5R	Interleukin-5-Rezeptor
IL-5R _α	α-Kette des Interleukin-5-Rezeptors
ILC2	angeborene lymphoide Zelle Typ 2 (<i>Innate Lymphoid Cell 2</i>)
LABA	langwirksamer Beta-Agonist (<i>Long-Acting β₂-Agonist</i>)
LAMA	langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist (<i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>)
mAB	monoklonaler Antikörper (<i>monoclonal Antibody</i>)
MHCII	Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse 2 (<i>Major Histocompatibility Complex Class II</i>)
NKT-Zelle	natürliche Killer-T-Zelle
NK-Zelle	natürliche Killerzelle
OCS	orales Kortikosteroid (<i>Oral Corticosteroid</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
SABA	kurzwirksamer Beta-Agonist (<i>Short-Acting β_2-Agonist</i>)
TCR	T-Zellrezeptor
Th2	(adaptive) T-Helferzelle Typ 2
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
β_2 AR	β_2 -adrenerger Rezeptor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13475325	EU/1/17/1252/001	30 mg	1 Fertigspritze

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Pathophysiologischer Hintergrund zu eosinophilem Asthma bronchiale

Asthma ist eine meist chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Dabei äußert sich Asthma klinisch durch respiratorische Symptome (Luftnot, Engegefühl in der Brust, Giemen, Husten) wechselnder Intensität und Häufigkeit [1]. Als eine heterogene Erkrankung tritt Asthma mit unterschiedlichen Phänotypen auf [1]. Die deutlichste Abgrenzung besteht nach aktuellem Verständnis zwischen eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma. Die Unterscheidung beruht im Wesentlichen auf der Auswertung der Zellzahlen eosinophiler Granulozyten (im Weiteren Eosinophile genannt) im Blut der Patienten oder in einer regelhaft, nach Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung, ausgehusteten Absonderung der Atemwegsschleimhaut (sogenanntes induziertes Sputum) [2, 3]. Es ist schon länger bekannt, dass die Art der zugrundeliegenden chronischen Entzündung ein jeweils unterschiedlich gutes Ansprechen auf Asthmabehandlungen bedingen kann [4-6].

Eine chronische eosinophile Entzündung trägt insbesondere bei schwerem und schwer-zu kontrollierendem Asthma zur Krankheitsentstehung bei [7-9]:

Eosinophile setzen eine Reihe proinflammatorischer Mediatoren und granulärer Proteine frei, wodurch reversible und irreversible Beeinträchtigungen der Atemwege entstehen [10, 11]. Dabei werden erhöhte Eosinophilenzahlen im Sputum oder im Blut von Asthmatikern mit einem erhöhten Schweregrad der Erkrankung in Verbindung gebracht. Das bedeutet, dass Patienten mit eosinophilem Asthma vermehrt Exazerbationen erleiden und häufiger an den Folgen des Asthmas versterben als Patienten mit nicht-eosinophilem Asthma [12-15]. Dabei zeichnen sich Asthmaexazerbationen durch eine akute Verschlimmerung der krankheitsbedingten Symptome aus, wie bspw. eine zunehmende Atemnot einhergehend mit häufigerem und verstärktem Husten, mit zäher Schleimbildung und ggf. mit Ödemen, die je nach Schweregrad eine intensive ärztliche Behandlung erfordern können. Eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung, der Rekrutierung, der Reifung, der Verlängerung der Überlebenszeit und der Aktivierung von Eosinophilen spielt das Interleukin-5 (IL-5) [16]. Neben der zentralen Rolle von IL-5, welches bei Asthmapatienten häufig in erhöhten Konzentrationen vorliegt [17], tragen jedoch auch weitere Zytokine zur Funktion, Reifung und zum Überleben der Eosinophilen bei [18, 19].

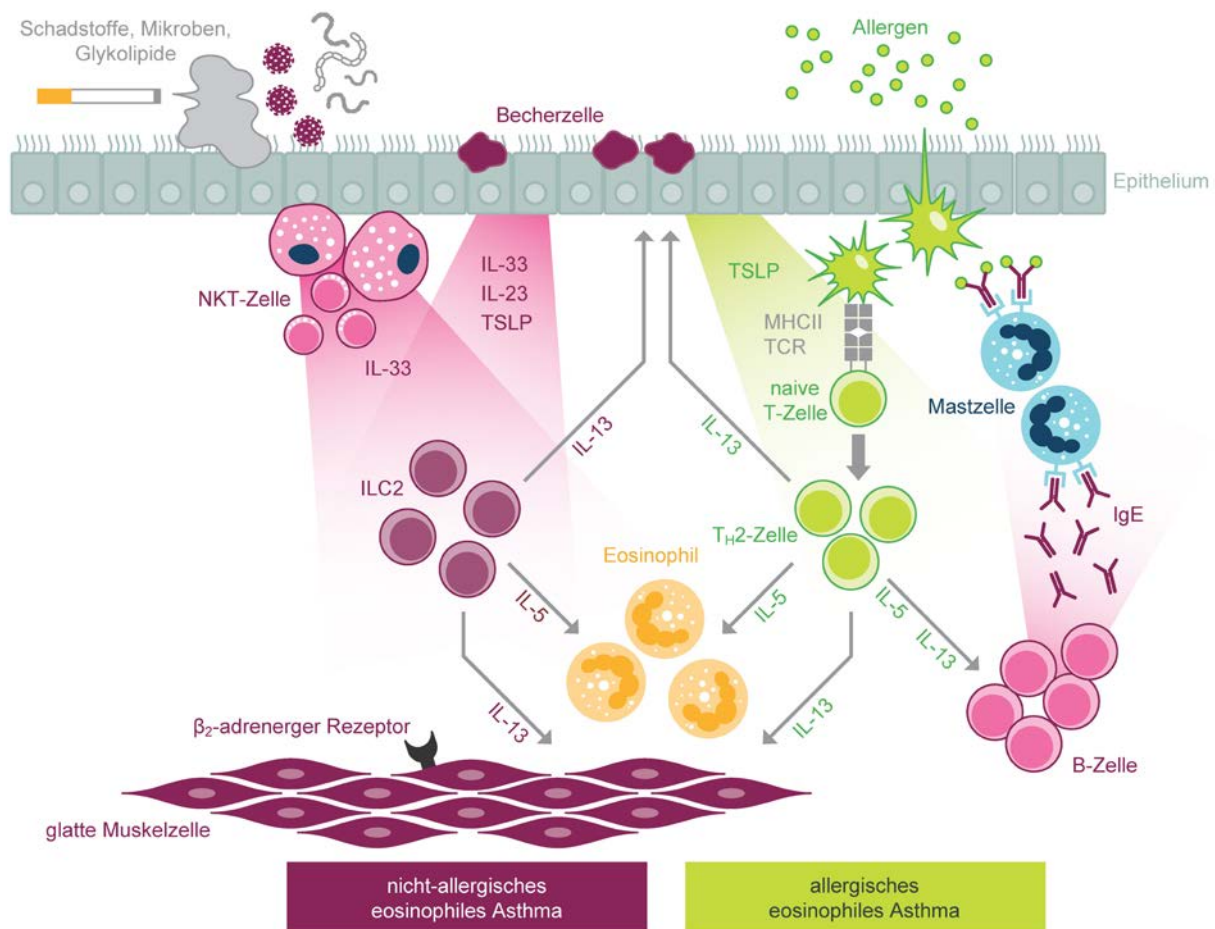
Beim eosinophilen Asthma können sowohl nicht-allergische (Abbildung 2-1, links) als auch allergische Mechanismen (Abbildung 2-1, rechts) an der zugrundeliegenden eosinophilen Entzündung beteiligt sein [20]:

Beim allergischen eosinophilen Asthma führt eine Exposition gegenüber Allergenen zu einer adaptiven Immunantwort [20]. In Folge dessen werden adaptive T-Helferzellen (Typ 2; Th2) aktiviert und verschiedene proinflammatorische Interleukine (IL-5, IL-13, IL-4) ausgeschüttet. Hierdurch werden weitere allergische (bspw. die Synthese von Immunglobulin E (IgE) durch B-Zellen) und entzündliche Prozesse (bspw. Aktivierung von Mastzellen und Eosinophilen) angestoßen [20].

Die entzündungsfördernden Prozesse einer nicht-allergischen eosinophilen Asthmaerkrankung werden ausgelöst durch Schadstoffe (z.B. Zigarettenrauch und andere Noxen) oder Infekte und über angeborene lymphoide Zellen (ILC2) vermittelt [20]. Die ILC2 sind in der Lage große Mengen der proinflammatorischen Interleukine IL-5 und IL-13 zu produzieren, wodurch eine eosinophile Entzündung gefördert wird [21, 22].

Aus der dargestellten Pathophysiologie des eosinophilen Asthmas lassen sich daher folgende wichtige therapeutische Zielstrukturen ableiten:

- proinflammatorische Signalmoleküle, die durch Eosinophile ausgeschüttet werden,
- proinflammatorische Signalmoleküle, die zur Aktivierung von Eosinophilen führen und
- Eosinophile als entzündungsfördernde Zellen direkt.



Quelle: modifiziert nach Brusselle und Bracke, 2014 [20]

Abbildung 2-1: Pathophysiologie des eosinophilen Asthmas

ILC2: angeborene lymphoide Zellen Typ 2, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, MHCII: Haupt-histokompatibilitätskomplex II, NKT-Zelle: natürliche Killer-T-Zelle, TCR: T-Zellrezeptor, TH2-Zelle: (adaptive) T-Helferzelle Typ 2, TSLP: *Thymic Stromal LymphoPoietin*

Wirkmechanismus von Benralizumab

Benralizumab ist ein anti-eosinophiler, humanisierter, afukosylierter, monoklonaler Antikörper (IgG_{1κ}). Dieser bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Alpha-Untereinheit des menschlichen IL-5-Rezeptors (IL-5R_α). Der IL-5-Rezeptor (IL-5R) wird spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert [23]. Durch die direkte Bindung von Benralizumab werden die IL-5R für die Interaktion mit IL-5 blockiert, wodurch dieser zentrale entzündungsfördernde Signalweg unterbrochen wird.

Das Fehlen von Fukose im Fc-Bereich von Benralizumab führt zu einer hohen Affinität von Benralizumab zu FcγRIII-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen, wie z.B. natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Dies führt durch eine verstärkte antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) zur Apoptose von Eosinophilen und Basophilen, wodurch die eosinophile Entzündung reduziert wird [23].



Quelle: eigene Darstellung basierend auf [24, 25]

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

IL-5R α : α -Kette des Interleukin-5-Rezeptors, Fc: *Fragment crystallizable*, NK-Zelle: natürliche Killerzelle

Über die Unterbrechung des IL-5-Signalweges hinaus, bewirkt Benralizumab somit über die Einleitung der ADCC eine Verringerung der eosinophilen Entzündung in den Atemwegen, da Eosinophile durch diesen Wirkmechanismus im Lungengewebe, Sputum, Blut und Knochenmark nahezu vollständig abgebaut werden können. Der spezifische und direkt entzündungshemmende Effekt tritt schnell ein. Die Behandlung mit Benralizumab führt innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis zu einer nahezu vollständigen Depletion der Eosinophilen im Blut, welche über die gesamte Behandlungsperiode erhalten wird. Die Depletion der Eosinophilen im Blut geht einher mit einer Reduktion der eosinophilen Granula-Proteine im Serum, des *Eosinophil-derived Neurotoxins* (EDN) und des eosinophilen kationischen Proteins (ECP), sowie einer Reduktion der Basophilen im Blut [23]. Bei der Depletion der Eosinophilen handelt es sich um einen reversiblen Effekt. In den meisten Fällen wurde innerhalb von sechs Monaten nach Absetzen von Benralizumab eine Rückkehr zur ursprünglichen peripheren Eosinophilenzahl beobachtet [26-29].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Benralizumab ist indiziert als eine *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz Erhaltungstherapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden plus Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist. Das heißt, dass die Anwendung von Benralizumab zusätzlich zu einer bereits intensivierten inhalativen Erhaltungstherapie erfolgt, um einer ursächlichen, eosinophilen Entzündung zielgerichtet entgegenzuwirken [23].

Stufenweise Herangehensweise zum Erreichen der Asthmasymptomkontrolle und Minimierung zukünftiger Risiken einer Asthmaerkrankung

Die *Global Initiative for Asthma* (GINA) empfiehlt in einem Stufenschema das medizinische Vorgehen, um eine gute Asthmasymptomkontrolle sowie die Minimierung zukünftiger Risiken zu erreichen, einschließlich der Minimierung medikamentenassoziierter Nebenwirkungen. Dabei werden die in den jeweiligen Stufen zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien als bevorzugte oder zusätzlich mögliche Medikation zur täglichen Erhaltungstherapie (*Controller*) sowie als Bedarfsmedikationen (*Reliever*) kategorisiert [1]. Die entzündungshemmende Komponente beruht dabei auf einem stufenweise verstärkten Einsatz einer täglichen Erhaltungstherapie mit Schwerpunkt auf inhalativen Kortikosteroiden (ICS, ab Stufe 2) [1]. Zur dauerhaften Behandlung der chronischen Atemwegsverengung erhalten Patienten mit schwerem Asthma zusätzlich langwirksame Beta-Agonisten (LABA, ab Stufe 3) als atemwegserweiternde (bronchodilatatorische) Wirkstoffe [1]. Die Behandlung mit dieser Wirkstoffkombination kann durch Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA; in Deutschland nur Montelukast) und das Xanthinderivat Theophyllin patientenindividuell ergänzt werden. Sämtliche Erhaltungstherapien wie bspw. ICS und LABA werden in diesem Zusammenhang sowohl im englisch- als auch im deutschsprachigen Raum als *Controller* bezeichnet. Davon abzugrenzen sind die im akuten Fall, vor allem gegen die Symptomatik (Verengung der Atemwege), eingesetzten Bedarfsmedikationen, sogenannte *Reliever*. Dies sind in Stufe 1 und 2 je nach Bedarf kurzwirksame Beta-Agonisten (SABA), sowie ab Stufe 3 je nach Bedarf SABA oder niedrigdosiertes ICS in Kombination mit Formoterol (schnellwirksamer LABA). Bei schweren akuten Exazerbationen wird eine Stoßbehandlung mit systemisch verabreichten Kortikosteroiden durchgeführt. Sollte sich unter Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS in Kombination mit LABA und ggf. einer weiteren Erhaltungstherapie (Stufe 4) keine Asthmakontrolle einstellen, stehen in der höchsten Eskalationsstufe (Stufe 5) weitere bevorzugte *Add-On*-Erhaltungstherapien (ab Stufe 5) zum Erreichen einer Asthmakontrolle zur Verfügung [1].

Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Erhaltungstherapie bei schwerem eosinophilem Asthma

In Deutschland für schweres Asthma zugelassene und/oder relevante Arzneimittel zur Erhaltungstherapie zusätzlich zu der auf dieser Eskalationsstufe indizierten Erhaltungstherapie mit hochdosiertem ICS in Kombination mit LABA (Stufe 4 und 5) sind, neben dem zu bewertenden Arzneimittel Benralizumab, der langwirksame Muskarinrezeptorantagonist (LAMA) Tiotropium, der LTRA Montelukast, das Xanthinderivat Theophyllin, die oralen Kortikosteroide (OCS), die anti-entzündlichen monoklonalen Anti-IL-5-Antikörper (anti-IL-5-mAB) Mepolizumab und Reslizumab sowie der anti-allergische monoklonale Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB) Omalizumab (Tabelle 2-3) [1]. Nachfolgend werden zur Übersicht sowohl die Wirkmechanismen der Wirkstoffe zur bevorzugten Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma, als auch die Wirkmechanismen der Wirkstoffe, die als weitere Möglichkeit zur Asthmakontrolle in der Indikation Asthma eine Rolle spielen, dargestellt (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Stufenschema der Herangehensweise zur Kontrolle von Asthmasymptomen und zur Verringerung zukünftiger Risiken durch Erhaltungstherapien gemäß GINA 2017

Stufe	Zu bevorzugende Erhaltungstherapie	Weitere Möglichkeiten zur Asthmakontrolle
1	-	niedrigdosiertes ICS in Betracht ziehen
2	niedrigdosiertes ICS	Montelukast ^a niedrigdosiertes Theophyllin
3	niedrigdosiertes ICS mit LABA	mittel- bis hochdosiertes ICS niedrigdosiertes ICS mit Montelukast ^a niedrigdosiertes ICS mit Theophyllin
4	mittel- bis hochdosiertes ICS mit LABA	zusätzlich LAMA (Tiotropium) ^b hochdosiertes ICS mit Montelukast ^a hochdosiertes ICS mit Theophyllin
5	mittel- bis hochdosiertes ICS mit LABA <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie empfohlen, bspw.: <ul style="list-style-type: none"> • LAMA (Tiotropium)^b • anti-IgE-mAB (Omalizumab) • anti-IL-5-mAB (Mepolizumab, Reslizumab) 	zusätzlich niedrigdosiertes OCS

a: Montelukast ist der einzige in Deutschland zur Behandlung von Asthma zugelassene LTRA.
b: Tiotropium ist als weitere Möglichkeit zur Asthmakontrolle für erwachsene Patienten zugelassen, die bereits ein hochdosiertes ICS ($\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) in Kombination mit einem LABA erhalten und im Vorjahr eine schwere Exazerbation erfahren haben.

ICS: inhalatives Kortikosteroid; anti-IgE-mAB: monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E;
anti-IL-5-mAB: monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptoragonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid
Quelle: [1]

Bronchodilatatorische Wirkstoffe zur (*Add-On*)-Erhaltungstherapie

Zur Erhaltungstherapie oder im Rahmen einer *Add-On*-Erhaltungstherapie werden langwirksame bronchodilatatorische Wirkstoffe gegen die chronische Atemwegsverengung, einem zentralen Symptom der Asthmaerkrankung, eingesetzt (symptomatischer Therapieansatz) (Tabelle 2-4) [1]. Die hauptsächliche Wirkung der unter dieser Wirkstoffklasse zusammengefassten Arzneimittel ist die Entspannung der glatten Muskulatur. Diese führt zur Erweiterung der Atemwege (Bronchodilatation) [30-35]. Durch eine inhalative Anwendung kann in vielen Fällen eine selektive Wirkung auf die glatte Muskulatur in der Lunge erzielt werden (bronchoselektiv) [30, 31, 34]. Unter die bronchodilatatorischen Wirkstoffe fallen dabei die im Folgenden dargestellten LABA, der LAMA Tiotropium und das Xanthinderivat Theophyllin.

Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)

Die Beta-Agonisten lösen die Bronchodilatation über die selektive Aktivierung des β_2 -adrenergen Rezeptors (β_2 AR) aus. Bei den glatten Muskelzellen der Atemwege werden dadurch eine Entspannung und somit die Erweiterung der Atemwege ausgelöst. Bei LABA sorgen Modifikationen vor allem an den Molekülseitenketten für einen langanhaltenden Effekt, welcher diese von SABA unterscheidet. Zudem kann eine Aktivierung des β_2 AR die Freisetzung der proinflammatorischen Mediatoren Histamin und Leukotrien hemmen. Eine umfängliche und effektive Minimierung entzündlicher Prozesse wird durch LABA jedoch nicht erreicht, sodass LABA immer nur als Ergänzung zu einer optimierten anti-entzündlichen Therapie mit Kortikosteroiden (siehe unten) eingesetzt werden sollten [30-33].

In Deutschland zur Erhaltungstherapie bei Asthma zugelassene Arzneimittel enthalten als LABA die Wirkstoffe Formoterol, Salmeterol, Vilanterol, Bambuterol oder Clenbuterol. Dabei sind Bambuterol und Clenbuterol nur zur oralen Verabreichung verfügbar [32, 33]. Clenbuterol ist bei Asthma auch in Kombination mit dem schleimlösenden Wirkstoff Ambroxol zugelassen [36]. Die verfügbaren Monopräparate, die nur Formoterol, Salmeterol, Bambuterol oder Clenbuterol enthalten, sind gemäß Fachinformation in freier Kombination mit einem ICS einzusetzen [30-33]. Darüber hinaus sind fixe Kombinationspräparate aus jeweils einem ICS und einem LABA verfügbar (Tabelle 2-4) [30, 31, 37-40].

Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA)

Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten lösen die Bronchodilatation über eine selektive, kompetitive Inhibition am Muskarinrezeptor aus. Bei glatten Muskelzellen der Atemwege wird dadurch einer atemwegsverengenden Wirkung des Neurotransmitters Acetylcholin entgegengewirkt [34].

In Deutschland ist der Wirkstoff Tiotropium bei Asthma als zusätzlich zu einer bevorzugt empfohlenen Erhaltungstherapie angewandter Bronchodilatator, d.h. als *Add-On*-Erhaltungstherapie, zugelassen (Tabelle 2-4). Dabei ist der zusätzliche dauerhafte Einsatz gemäß Fachinformation auf erwachsene Asthmapatienten beschränkt, die als Dauertherapie bereits ein hochdosiertes ICS ($\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) in Kombination mit einem LABA (ab Stufe 4) erhalten und im Vorjahr eine schwere Exazerbation erfahren haben [34].

Xanthinderivate

Der Mechanismus, der zur Bronchodilatation bei Gabe von Xanthinderivaten führt, ist nicht vollständig aufgeklärt. Mögliche Grundlagen für die Wirkung auf die glatte Muskulatur der Atemwege sind die Hemmung von Phosphodiesterasen und ein dadurch verursachter Anstieg der intrazellulären Konzentration des zyklischen Adenosinmonophosphats – einem sekundären Botenstoff. Darüber hinaus werden weitere Effekte – darunter auch entzündungshemmende – über eine Blockierung von Adenosinrezeptoren, über die Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, über eine Apoptoseinduktion oder über eine Translokation von intrazellulärem Kalzium diskutiert [35].

In Deutschland ist das Xanthinderivat Theophyllin zur Behandlung von persistierendem Asthma zugelassen (Tabelle 2-4). Dabei wird Theophyllin oral eingenommen und wirkt daher nicht bronchoselektiv [35]. Gemäß Fachinformation wird bei einer Dauertherapie eine Kombination mit anderen, bronchodilatatorischen und entzündungshemmenden Arzneimitteln – bspw. LABA und ICS – empfohlen [35].

Anti-entzündliche Wirkstoffe zur (*Add-On*)-Erhaltungstherapie

Zur Erhaltungstherapie werden ICS als entzündungshemmende Wirkstoffe eingesetzt. Als *Add-On*-Erhaltungstherapie stehen OCS als unspezifisch entzündungshemmende Wirkstoffe zur Verfügung (Tabelle 2-4) [1]. Eine Anzahl monoklonaler Antikörper (mAB) greift zielgerichtet an unterschiedlichen Stellen in die chronisch-entzündlichen bzw. allergischen Prozesse ein, die der Asthmaerkrankung zugrunde liegen (kausaler Therapieansatz) [41-50]. Für eine kausale, anti-entzündliche Therapie kommen die im Folgenden dargestellten Kortikosteroide (ICS sowie OCS), die anti-IL-5-mAB und der anti-IgE-mAB Omalizumab in Frage.

Kortikosteroide

Kortikosteroide bewirken eine breite Entzündungshemmung und Immunsuppression durch die Aktivierung der Transkription von kortikosteroidsensiblen Genen. Dabei werden die Bildung, die Freisetzung und die Aktivität von Entzündungsmediatoren verringert und bestimmte Funktionen, wie die Migration von Entzündungszellen (einschließlich Eosinophile) inhibiert [41, 43, 45-47]. Zur Asthmabehandlung kommen sowohl inhalative Kortikosteroide (ICS; Erhaltungstherapie) als auch oral zu verabreichende Kortikosteroide (OCS; *Add-On*-Erhaltungstherapie) zum Einsatz. Durch die inhalative Anwendung kann für ICS eine weitestgehend selektive Wirkung auf das Lungengewebe (bronchoselektiv) erzielt werden. Dagegen ist eine dauerhafte, häufige oder hochdosierte Therapie mit OCS zwar sehr wirksam, aber aufgrund der systemischen Wirkung kommt es zu einem vermehrten Auftreten von zum Teil erheblichen Nebenwirkungen [51-54]. Eine OCS-Erhaltungstherapie wird laut GINA daher nur in Stufe 5 und nicht als eine bevorzugte, sondern nur als nachrangige Behandlungsoption empfohlen [1].

In Deutschland zur Erhaltungstherapie von Asthma zugelassene ICS sind Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason [41-44]. Einige ICS sind außerdem Bestandteil von fixen Kombinationspräparaten mit einem LABA, die zur Asthmatherapie zugelassen sind (siehe oben) (Tabelle 2-4) [37-40]. Als *Add-On*-Erhaltungstherapie gemäß GINA stehen die OCS Prednison und Prednisolon zur Verfügung, weitere OCS die hierzu eingesetzt werden können sind Methylprednisolon, Cloprednol und Triamcinolon [1, 45-47, 55, 56].

Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)

Leukotrienrezeptorantagonisten erzielen eine Entzündungshemmung und Beeinflussung weiterer asthmabezogener Symptome durch die selektive Bindung an Cysteinyl-Leukotrien-Typ-1-Rezeptoren (CysLT₁R) auf Atemwegs- (bspw. Becherzellen) und Immunzellen. Durch diese Hemmung werden über den CysLT₁R-vermittelte Effekte, wie die Verengung der Bronchien, die Schleimsekretion, die Gefäßpermeabilität und die Anreicherung von Eosinophilen im Lungengewebe, verringert [57].

In Deutschland ist zur Behandlung von Asthma der LTRA Montelukast zugelassen (Tabelle 2-4). Der therapeutische Einsatz ist dabei gemäß Fachinformation auf Patienten beschränkt, bei denen durch eine Behandlung mit ICS und bedarfsweiser Anwendung von SABA keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht wird. Bei diesen Patienten kann Montelukast auch, die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern. Darüber hinaus kann Montelukast auch zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, wenn die überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt [57].

Monoklonale Antikörper (mAB)

Im Anwendungsgebiet zugelassene mAB weisen eine entzündungshemmende und/oder antiallergische Wirkung auf. Diese Wirkung wird dabei jeweils erzielt, indem mAB zielgerichtet und spezifisch an Moleküle binden, die in der chronisch-entzündlichen oder allergischen Reaktion Schlüsselfunktionen besetzen.

Zurzeit sind als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma mAB mit zwei Wirkmechanismen zugelassen, die jeweils bestimmte Zielmoleküle binden und somit entzündungsfördernde Signalwege hemmen.

Im Falle von anti-IL-5-mAB, die an freies IL-5 binden, wird die Bindung von IL-5 an dessen Zelloberflächenrezeptor auf Eosinophilen gestört. Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion, Rekrutierung, Aktivierung und das Überleben der Eosinophilen vermindert [49, 50]. Bei anti-IgE-mAB bindet der Antikörper an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) auf Basophilen und Mastzellen, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. [48]. Dies kann zur Reduktion der Atemwegsentzündung führen, sofern diese IgE-vermittelt ist.

In Deutschland sind zur Behandlung von schwerem eosinophilem Asthma Mepolizumab und Reslizumab als anti-IL5-mAB mit indirektem Einfluss auf die IL-5-Signalweiterleitung zugelassen (Tabelle 2-4) [49, 50]. Zur Behandlung von schwerem allergischem Asthma steht der anti-IgE-mAB Omalizumab zur Verfügung [48].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zusammenfassende Übersicht über die in Deutschland bei Asthma zugelassenen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie und zur *Add-On*-Erhaltungstherapie

Wirkstoffgruppe(n)/ Wirkstoff(e)	ATC- Code	Wirkung	Einsatz als Erhaltungstherapie gem. GINA ^a
Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)			
Formoterol [30]	R03AC13	bronchodilatatorisch	ab Stufe 3, zusätzlich zu ICS
Salmeterol [31]	R03AC12	bronchodilatatorisch	ab Stufe 3, zusätzlich zu ICS
Bambuterol [32]	R03CC12	bronchodilatatorisch	ab Stufe 3, zusätzlich zu ICS
Clenbuterol [33]	R03CC13	bronchodilatatorisch	ab Stufe 3, zusätzlich zu ICS
Clenbuterol in Kombination mit Ambroxol [36]	R03CC63	bronchodilatatorisch/ schleimlösend	ab Stufe 3, zusätzlich zu ICS
Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)			
Tiotropium [34]	R03BB04	bronchodilatatorisch	ab Stufe 4/5, zusätzlich zu hochdosiertem ICS (≥ 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und LABA
Xanthinderivat			
Theophyllin [35]	R03DA04	bronchodilatatorisch	ab Stufe 2 in Kombination mit anderen, bronchodilatatorischen und entzündungshemmenden Arznei- mitteln
Inhalatives Kortikosteroid (ICS)			
Beclometason [41]	R03BA01	entzündungs- hemmend	ab Stufe 2 (niedrige Dosierung), ab Stufe 4 (mittlere bis hohe Dosierung)
Budesonid [58]	R03BA02	entzündungs- hemmend	ab Stufe 2 (niedrige Dosierung), ab Stufe 4 (mittlere bis hohe Dosierung)
Ciclesonid [42]	R03BA08	entzündungs- hemmend	ab Stufe 2 (niedrige Dosierung), ab Stufe 4 (mittlere bis hohe Dosierung)
Fluticason [43]	R03BA05	entzündungs- hemmend	ab Stufe 2 (niedrige Dosierung), ab Stufe 4 (mittlere bis hohe Dosierung)
Mometason [44]	R03BA07	entzündungs- hemmend	ab Stufe 2 (niedrige Dosierung), ab Stufe 4 (mittlere bis hohe Dosierung)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe(n)/ Wirkstoff(e)	ATC- Code	Wirkung	Einsatz als Erhaltungstherapie gem. GINA ^a
Inhalatives Kortikosteroid in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)			
Fluticason/Salmeterol [37]	R03AK06	entzündungs- hemmend/ bronchodilatatorisch	ab Stufe 3
Budesonid/Formoterol [40]	R03AK07	entzündungs- hemmend/ bronchodilatatorisch	ab Stufe 3
Fluticason/Formoterol [38]	R03AK11	entzündungs- hemmend/ bronchodilatatorisch	ab Stufe 3
Beclometason/Formoterol [39]	R03AK08	entzündungs- hemmend/ bronchodilatatorisch	ab Stufe 3
Fluticason/Vilanterol [59]	R03AK10	entzündungs- hemmend/ bronchodilatatorisch	ab Stufe 3
Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA)			
Montelukast [57]	R03DC03	entzündungs- hemmend/ bronchodilatatorisch	ab Stufe 2
Orales Kortikosteroid (OCS)			
Prednison [46]	H02AB07	entzündungs- hemmend	ab Stufe 5 (niedrigst mögliche Dosierung), als <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie ^b
Prednisolon [47]	H02AB06	entzündungs- hemmend	ab Stufe 5 (niedrigst mögliche Dosierung), als <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie ^b
Methylprednisolon [45]	H02AB04	entzündungs- hemmend	ab Stufe 5 (niedrigst mögliche Dosierung), als <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie ^b
Cloprednol [55]	H02AB14	entzündungs- hemmend	ab Stufe 5 (niedrigst mögliche Dosierung), als <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie ^b
Triamcinolon [56]	H02AB08	entzündungs- hemmend	ab Stufe 5 (niedrigst mögliche Dosierung), als <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie ^b
Anti-IL-5-Antikörper (anti-IL-5-mAB)			
Mepolizumab [50]	R03DX09.	entzündungs- hemmend	ab Stufe 5 (bei schwerem eosinophilem Asthma), als <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie ^b
Reslizumab [49]	R03DX08	entzündungs- hemmend	ab Stufe 5 (bei schwerem eosinophilem Asthma), als <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie ^b

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe(n)/ Wirkstoff(e)	ATC- Code	Wirkung	Einsatz als Erhaltungstherapie gem. GINA ^a
Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)			
Omalizumab [48]	R03DX05	antiallergisch	ab Stufe 5 (bei IgE-vermitteltem schwerem Asthma), als <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie ^b
<p>a: gemäß GINA-Therapieschema (Tabelle 2-3). b: Das heißt als Erhaltungstherapie zusätzlich zu ICS/LABA und evtl. weiterer Asthmakontrollmedikation. ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IgE: Immunglobulin E; anti-IgE-mAB: monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E; IL-5-mAB: monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5; GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i>; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid Quellen: Fachinformationen [30-35, 37-50, 55-59]</p>			

Zusammenfassung der Abgrenzung zu anderen im relevanten Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe

Vor dem Hintergrund des verursachenden Entzündungsprozesses, der stufenweisen Therapieansätze und des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes sind insbesondere die Unterschiede zwischen den Wirkmechanismen von Benralizumab und anderen Wirkstoffen, die ebenfalls als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei schwerem eosinophilem Asthma indiziert sind, relevant [1]. Nach einer ergänzenden Abgrenzung zu bronchodilatatorischen LAMA (Tiotropium) werden diese Unterschiede im Folgenden bezogen auf die OCS, die anti-IL-5-mAB und den anti-IgE-mAB erläutert.

Benralizumab – Kausaler Therapieansatz basierend auf entzündungshemmender Wirkung im Gegensatz zur symptomatischen Behandlung durch bronchodilatatorische Wirkstoffe

Benralizumab wirkt entzündungshemmend und unterscheidet sich dadurch grundsätzlich vom rein symptomatischen Therapieansatz der bronchodilatatorischen Wirkstoffe zur Erhaltungstherapie. Anstelle einer hauptsächlichen Wirkung auf die verengten Atemwege, einer wichtigen Symptomatik der Erkrankung, setzt die Wirkweise von Benralizumab bei einem spezifischen krankheitsmodifizierenden Entzündungsprozess (eosinophile Entzündung) an. Diese kausale anti-entzündliche Therapie des eosinophilen Asthmas durch Benralizumab ermöglicht neben Effekten wie der Reduzierung von Exazerbationen ebenfalls eine Verbesserung der Symptomatik [23, 60-62].

Benralizumab – Zielgerichteter anti-eosinophiler Wirkansatz im Gegensatz zur unspezifischen und systemischen Wirkung oraler Kortikosteroide

Benralizumab ist der Wirkstoffklasse der entzündungshemmenden mAB zuzuordnen [23]. Entzündungshemmende mAB inklusive Benralizumab grenzen sich als Wirkstoffklasse von Kortikosteroiden ab, indem diese spezifisch und zielgerichtet auf ganz bestimmte Schlüssel-moleküle oder Zellen im Entzündungsprozess wirken [23, 41-44, 49, 50, 58]. Benralizumab wirkt direkt und gezielt auf die relevante Zellpopulation der Eosinophilen und Basophilen und entfaltet so seine effektive Wirkung als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei eosinophilem Asthma und ist dabei gut verträglich [23-25, 60, 61, 63, 64].

Vor der Zulassung von entzündungshemmenden mAB stand die orale Gabe von Kortikosteroiden lange Zeit als die einzige Möglichkeit einer systemischen anti-entzündlichen *Add-On*-Erhaltungstherapie zur Verfügung [1]. Die systemische Gabe von Kortikosteroiden resultiert durch die intensive Immunsuppression in den meisten Fällen in einem guten asthmakontrollierenden Effekt [45-47, 55, 56]. Jedoch geht eine dauerhafte OCS-Therapie regelhaft mit medikamentenassoziierten Nebenwirkungen einher, die sich zum Teil erheblich auf den Gesundheitszustand der Patienten auswirken können [1]. Kortikosteroid-assoziierte Nebenwirkungen sind u.a. Osteoporose, Magengeschwüre, Pneumonien, Sehverlust (Katarakte), das *Cushing*-Syndrom (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), Depressionen und Antriebslosigkeit, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie oder Gewichtszunahme [51-54]. Aus diesem Grund wird eine dauerhafte OCS-Behandlung im aktuellen GINA-Stufenschema nur noch als nachrangige *Add-On*-Erhaltungstherapie empfohlen [1].

Benralizumab – Hemmung des IL-5-Rezeptors auf Eosinophilen und direkt-vermittelte Eosinophilendepletion im Gegensatz zur Hemmung des proinflammatorischen IL-5-Signals durch monoklonale Anti-IL-5-Antikörper

Abgrenzend zu den anderen bereits als *Add-On*-Erhaltungstherapien für schweres eosinophiles Asthma zugelassenen anti-entzündlichen mAB Mepolizumab und Reslizumab [49, 50], beruht der Wirkmechanismus von Benralizumab nicht auf der Bindung von freiem IL-5 [17, 23]. Benralizumab bindet stattdessen direkt an die IL-5R α auf den Eosinophilen und verhindert so die Bindung von freiem IL-5 [17, 24, 25]. Die Signalweiterleitung wird also durch Benralizumab, im Gegensatz zur Wirkweise von Mepolizumab oder Reslizumab, direkt am IL-5R unterbrochen [17, 24, 25]. Zusätzlich zu dieser Wirkung als kompetitiver Inhibitor, beruht der Wirkmechanismus von Benralizumab maßgeblich darauf, dass gleichzeitig zur Bindung des antigenbindenden Fragments (Fab) zur IL-5R α die Fc-Region von Benralizumab eine hochaffine Bindung zu Immuneffektorzellen wie den NK-Zellen eingeht. Dies führt durch eine verstärkte ADCC zur Apoptose von Eosinophilen und Basophilen, wodurch die eosinophile Entzündung reduziert wird. Durch die Behandlung mit Benralizumab können Eosinophile direkt und nahezu vollständig abgebaut werden, was zu einer Hemmung oder Verminderung des Ausmaßes der durch diesen Zelltyp vermittelten Entzündung (bspw. Exazerbationen, Symptome) führt [23, 60, 61]. Dabei bleibt der Effekt der Depletion reversibel [26-29].

Benralizumab – Effektive und direkte Eosinophileninaktivierung im Gegensatz zur Inaktivierung eines allergischen Signalweges durch den monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab

Der anti-allergische Effekt durch Omalizumab beruht auf der Reduzierung von freiem IgE. Eine Anwendung bei eosinophilem Asthma ist nur indiziert, sobald dieses zusätzlich als IgE-vermittelt, d.h. allergisch, charakterisiert ist [48]. Auf welche Weise die Reduktion von freiem IgE zu einer verminderten Eosinophilenaktivierung führt ist teilweise noch ungeklärt und läuft wahrscheinlich nicht direkt, sondern über Umwege – unter Beteiligung von Mast- und T-Zellen – ab [65-67]. Das heißt der klinisch weniger stark ausgeprägte Effekt auf Eosinophile ist auf mehreren Ebenen indirekter und unterscheidet sich auch damit vom Wirkmechanismus von Benralizumab [23, 48, 66]. Im Gegensatz dazu führt Benralizumab über die Blockade des IL-5R auf Eosinophilen und durch die Eosinophilendepletion mittels ADCC, eine direktere und umfangreichere Deaktivierung der proinflammatorischen Eosinophilen herbei [23].

Fazit

Der neuartige Wirkmechanismus von Benralizumab bietet folgende Vorteile und grenzt sich dadurch von den Wirkweisen anderer Wirkstoffe im relevanten Anwendungsgebiet ab:

- Ein kausaler Therapieansatz basierend auf entzündungshemmender Wirkung im Gegensatz zur symptomatischen Behandlung durch bronchodilatatorische Wirkstoffe.
- Ein zielgerichteter anti-eosinophiler Wirkansatz im Gegensatz zur unspezifischen und systemischen Wirkung oraler Kortikosteroide.
- Eine Hemmung des IL-5R auf Eosinophilen und deren direkt-vermittelte Depletion im Gegensatz zur Hemmung des proinflammatorischen IL-5-Signals durch monoklonale Anti-IL-5-Antikörper.
- Eine effektive direkte Eosinophileninaktivierung im Gegensatz zur Inaktivierung eines allergischen Signalweges durch den monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Add-On-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	Nein	08. Januar 2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra [®]) entnommen werden [23].			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra[®]) entnommen, Stand Januar 2018 [23].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, Publikationen mit allgemeinen Angaben, insbesondere zum Wirkmechanismus von Benralizumab sowie weiterer Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet, zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine nicht-systematische Suche bei PubMed beschränkt und um eine Freihandsuche im Internet ergänzt. Darüber hinaus wurden die Fachinformationen aller genannten Wirkstoffe genutzt.

Um Informationen zur Zulassung von Arzneimitteln zu beschaffen, wurden die jeweiligen Fachinformationen verwendet. Der Zugang erfolgte über den Fachinformationsservice (<http://www.fachinfo.de/>) bzw. den öffentlichen Teil des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS; <https://www.dimdi.de/dynamic/de/db/recherche/index.htm>).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
2. Hancox RJ, Cowan DC, Aldridge RE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum. *Respirology*. 2012;17(3):461-6.
3. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54-61.
4. Douwes J. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57(7):643-8.
5. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):660-8.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-25.
7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
8. Wenzel SE, Covar R. Update in asthma 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):698-706.
9. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388-95.
10. Baptista-dos-Reis R, Muniz VS, Neves JS. Multifaceted roles of cysteinyl leukotrienes in eliciting eosinophil granule protein secretion. *Biomed Res Int*. 2015;2015:848762.
11. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):34-51.
12. Garcia G, Taille C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):251-7.
13. Hoppers JJ, Schouten JP, Weiss ST, Postma DS, Rijcken B. Eosinophilia Is Associated with Increased All-Cause Mortality after a Follow-Up of 30 Years in a General Population Sample. *Epidemiology*. 2000;11(3):261-8.

14. Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1-12.
15. Talini D, Novelli F, Bacci E, Bartoli M, Cianchetti S, Costa F, et al. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV₁ decline in occupational asthma: results of an observational study. *BMJ Open*. 2015;5(1):e005748.
16. Shrimanker R, Pavord ID. Interleukin-5 Inhibitors for Severe Asthma: Rationale and Future Outlook. *BioDrugs*. 2017;31(2):93-103.
17. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1605-13.
18. Shen ZJ, Malter JS. Determinants of eosinophil survival and apoptotic cell death. *Apoptosis*. 2015;20(2):224-34.
19. Mukherjee M, Sehmi R, Nair P. Anti-IL5 therapy for asthma and beyond. *World Allergy Organization Journal*. 2014;7(1):32.
20. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 5:S322-8.
21. Walker JA, Barlow JL, McKenzie ANJ. Innate lymphoid cells – how did we miss them? *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(2):75-87.
22. Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161. *Nature Immunology*. 2011;12(11):1055-62.
23. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Fasentra[®] (Stand: Januar 2018). 2018.
24. Busse WW, Molfino NA, Kolbeck R. Interleukin-5 receptor-directed strategies. Kapitel in Buch: Lee JJ, Rosenberg HF, (Herausgeber). *Eosinophils in Health and Disease*: Elsevier BV; 2013. p. 587-91.
25. Molfino NA, Nowak R, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al., editors. Reduction In The Number And Severity Of Exacerbations Following Acute Severe Asthma: Results Of A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial With Benralizumab. American Thoracic Society (ATS) International Conference; 2012.
26. AstraZeneca. Investigator's Brochure – Benralizumab (MEDI-563) – 15th Edition. D3250000000 and D3251000000, Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. MedImmune (LLC) a member of the AstraZeneca Group of Companies. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple-dose Subcutaneous Administration of MEDI-563, a Humanized Anti-interleukin-5 Receptor Alpha Monoclonal Antibody, in Adults with Asthma – Clinical Study Report. 2011.
28. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(1):113-8.
29. Gossage D, Geba G, Gillen A, editors. A multiple ascending subcutaneous dose study of MEDI-563, A humanized anti-IL-5RA monoclonal antibody, in adult asthmatics (clinicaltrials.gov Identifier: NCT00783289). Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS); 2010.
30. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Oxis[®] Turbohaler[®] 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation (Stand: Juni 2016). 2016.
31. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Serevent[®] Dosier-Aerosol – Serevent[®] Diskus[®] (Stand: Februar 2015). 2015.
32. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Bambec[®] (Stand: Mai 2016). 2016.
33. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer). Fachinformation Spiropent[®] 0,02 mg Tabletten (Stand: März 2014). 2014.
34. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer). Fachinformation Spiriva[®] Respimat[®] (Stand: Mai 2017). 2017.
35. Takeda GmbH (Takeda). Fachinformation Euphylong[®] 125 mg/200 mg/250 mg/300 mg/375 mg (Stand: April 2016). 2016.
36. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). Fachinformation Spasmo-Mucosolvan[®] Tabletten (Stand: Juni 2017). 2017.
37. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation atmadisc[®] Dosier-Aerosol (Stand: Januar 2016). 2016.
38. Mundipharma GmbH (Mundipharma). Fachinformation flutiform[®] 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension (Stand: Juni 2015). 2015.
39. Chiesi GmbH (Chiesi). Fachinformation INUVAIR[®] 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation (Stand: Juli 2017). 2017.
40. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Symbicort[®] Turbohaler[®] 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation (Stand: Juni 2017). 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

41. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol (Stand: Mai 2017). 2017.
42. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung (Stand: Juli 2017). 2017.
43. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Flutide Diskus (Stand: Juli 2017). 2017.
44. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD). Fachinformation ASMANEX® Twisthaler® (Stand: Juli 2017). 2017.
45. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). Fachinformation Urbason® 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten (Stand: Mai 2017). 2017.
46. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten (Stand: August 2017). 2017.
47. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Prednisolon-ratiopharm® 5 mg / 50 mg Tabletten (Stand: August 2017). 2017.
48. Novartis Pharma GmbH (Novartis). Fachinformation Xolair® 75 mg Injektionslösung (Stand: September 2016). 2016.
49. Teva Pharmaceuticals Limited (Teva). Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: April 2017). 2017.
50. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Nucala® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Februar 2017). 2017.
51. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1488-95.
52. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med.* 2009;103(7):975-94.
53. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol.* 2012;176(11):1014-24.
54. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(4):268-74.
55. Teofarma S.r.l. (Teofarma). Fachinformation Syntestan® 2,5 mg Tabletten (Stand: Juli 2017). 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

56. Dermapharm AG (Dermapharm). Fachinformation Volon[®] 4/8/16 mg (Stand: Juni 2017). 2017.
57. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD). Fachinformation Singulair[®] (Stand: August 2016). 2016.
58. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Pulmicort[®] Turbohaler[®] (Stand: März 2017). 2017.
59. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Stand: September 2017). 2017.
60. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2128-41.
61. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
62. Xu X, O'Quinn S, Hirsch I, Gopalan G, editors. Asthma Symptom Improvements With Benralizumab Are Associated With Improvements in Activity Functions and Health-Related Quality of Life for Patients With Severe, Uncontrolled Asthma: Results of Pooled Phase III Benralizumab Studies. American Thoracic Society International Conference, ATS 2017 United States; 2017. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
63. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1344-53 e2.
64. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017.
65. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-11.
66. de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res*. 2015;1(1).

67. Kuprys-Lipinska I, Molinska K, Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84(4):232-43.