

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Mepolizumab (Nucala®)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.01.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriophosphat
Ca	Kalzium
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CysLT	Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren
DAG	Diacylglycerol
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL-5	Interleukin-5
IP3	Inositol Triphosphate
LABA	Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika
LAMA	Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
mcg	Mikrogramm
mg	Milligramm
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orale Kortikosteroide
PZN	Pharmazentralnummer
SABA	Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika
SAMA	Kurzwirksamer Muskarinrezeptorantagonist

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Mepolizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Nucala<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>R03DX09 (vorläufig)</b>

*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
11329803	EU/1/15/1043/001	100 mg	1 St.
11329849	EU/1/15/1043/002	100 mg	3 St.

### 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.*

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper welcher spezifisch humanes Interleukin-5 (IL-5) bindet. Durch die Bindung an IL-5 verhindert Mepolizumab die Bindung von IL-5 an die alpha-Kette des IL-5 Rezeptorkomplexes der auf der Zelloberfläche von Eosinophilen exprimiert wird. Dadurch wird die IL-5 Signaltransduktion und in der Folge die Überexpression peripherer eosinophiler Granulozyten im Blut- und Gewebe verhindert (<sup>1</sup>Walford, Doherty 2014). Die Bedeutung eosinophiler Granulozyten für den asthmatischen Inflammationsprozess ist gut dokumentiert. Eosinophilie gilt als valides Surrogat für den Grad der Asthmainflammation (<sup>2</sup>Prussin, Metcalfe 2003; <sup>3</sup>Adamko et al. 2005). Die Regulation eosinophiler Granulozyten erfolgt maßgeblich durch einzelne Interleukine, wobei IL-5 die wohl bedeutendsten Auswirkungen auf Wachstum, Aktivierung, Differenzierung, Rekrutierung und Überleben eosinophiler Granulozyten hat (<sup>4</sup>Robinson et al. 1992; <sup>5</sup>Busse et al. 2010; <sup>6</sup>Dente et al. 2010; <sup>7</sup>Xu et al. 2007; <sup>8</sup>Dente et al. 2006; <sup>9</sup>Hogan et al. 1997; <sup>10</sup>Campbell et al. 1987). Die Reduktion der im peripheren Blut befindlichen eosinophilen Granulozyten bzw. die Hemmung der Mobilisierung und Aktivierung eben dieser durch den Anti-IL5-Antikörper ist ein effektiver Ansatz zur Therapie des schweren eosinophilen Asthmas, nicht zuletzt da Bluteosinophile als Risikofaktoren für Exazerbationen angesehen werden (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015). Sowohl am Menschen als auch an Tieren wurde eine Korrelation zwischen der Konzentration von Mepolizumab und der Reduktion der Bluteosinophilenzahl beobachtet (<sup>12</sup>Hart et al. 2001; <sup>13</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Die Reduktion von Exazerbationen, ein häufig auftretendes Ereignis bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, ist der zentrale Effekt von Mepolizumab. Desweiteren verbessert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion. Zusätzlich kann auch der Gebrauch von oralen Kortikosteroiden unter der Therapie mit Mepolizumab gesenkt werden (<sup>14</sup>Ortega et al. 2014; <sup>15</sup>Bel et al. 2014).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener*

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*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.*

**Arzneimittel zur Anwendung bei Asthma**

Die Asthmamedikation wird prinzipiell in drei Kategorien eingeteilt (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

**1. Arzneimittel zur dauerhaften Anwendung**

Diese werden dauerhaft eingesetzt, um die bestehende Entzündung in den Atemwegen, die Symptomatik und das zukünftige Risiko, wie z.B. Asthmaexazerbationen und die Abnahme der Lungenfunktion, zu reduzieren.

Inhalative Kortikosteroide bilden dabei die Basis. Mit steigendem Schweregrad der Erkrankung kommen langwirksame Bronchodilatoren i.d.R. LABA und andere Entzündungshemmer wie LTRA hinzu.

**2. Arzneimittel zur bedarfsweisen Anwendung**

Diese werden bei allen Patienten eingesetzt, um bei Bedarf im Falle einer akuten Verschlechterung die Symptomatik jeglichen Schweregrades zu lindern. Ziel des Asthmamanagements ist es, diese Bedarfsmedikation zu reduzieren und idealerweise zu eliminieren. Auch zur Messung des Erfolges einer Therapie wird der Gebrauch der Bedarfsmedikation herangezogen.

**3. Zusatzbehandlungen bei Patienten mit schwerem Asthma**

Diese können bei persistierender Symptomatik und/oder Asthmaexazerbationen trotz optimierter Behandlung mit hochdosierten inhalativen Arzneimitteln zur Daueranwendung (i.d.R. hochdosierte ICS und LABA) in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen systemische Kortikosteroide, Tiotropium, Methylxanthine und bei IgE-vermittelter Pathogenese Omalizumab.

Aus den folgend aufgeführten Wirkmechanismen der derzeit zur Behandlung von Asthma verfügbaren Arzneimittel geht hervor, dass sich der Wirkmechanismus von Mepolizumab von diesen maßgeblich unterscheidet und damit einen neuen Wirkansatz bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma durch den zielgerichteten Eingriff in den eosinophil vermittelten Entzündungsprozess darstellt.

**Inhalative Kortikosteroide (ICS)**

Inhalative Kortikosteroide sind die effektivste anti-entzündliche Therapie für persistierendes Asthma. Die verfügbaren ICS unterscheiden sich zwar hinsichtlich der Bioverfügbarkeit und der Potenz, auf Grund der flachen Dosis-Wirkungsbeziehung konnten bisher aber keine merklichen Effekte dieser Unterschiede aufgezeigt werden und der größte klinische Effekt

wird bereits mit niedrigen ICS Dosen erzielt. Evidenz für eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung ist selten und mit steigenden Konzentrationen nimmt das Risiko systemischer Nebenwirkungen zu (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

ICS wie Beclometason, Budesonid, Fluticasonfuroat, Fluticasonpropionat u.a. vermitteln ihre anti-inflammatorische Wirkung über Bindung an spezifische zytoplasmatische Rezeptoren und kontrollieren die Transkription verschiedener Gene. Durch die Stimulation der Synthese von Lipocortin wird zudem die Produktion zahlreicher proinflammatorischer Zytokine gehemmt. Kortikosteroide haben ein breites Spektrum an Wirkungen auf viele Zelltypen (z.B. Eosinophile, Makrophagen, Lymphozyten) und Mediatoren (z.B. an Entzündungsvorgängen beteiligte Zytokine und Chemokine). Die Wirkung bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität. Diesen Wirkungen liegen eine Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, eine Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf Beta-2-Sympathomimetika und die Dämpfung der Typ-I-Reaktion zugrunde. Durch die inhalative Anwendung wirken ICS vor allem topisch in der Lunge, während systemische Nebenwirkungen minimiert werden (<sup>16</sup>Oetjen, Steinfelder 2013; <sup>17</sup>ratiopharm GmbH 2011; <sup>18</sup>Orion Pharma 2012; <sup>19</sup>astellas 2014; <sup>20</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014; <sup>21</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

### **Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)**

LABA sollten auf Grund von möglichen schweren Exazerbationen niemals als Ersatz für ICS eingesetzt werden. Patienten, die eine Behandlung mit einem LABA benötigen, sollten immer auch eine optimale antientzündliche Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden erhalten (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

LABA sind selektiv für den beta-2-adrenergen Rezeptor. Die pharmakologischen Wirkungen von Beta-2-Adrenozeptoragonisten wie Formoterol, Salmeterol und Vilanterol sind zumindest teilweise auf eine Stimulation der intrazellulären Adenylatcyclase zurückzuführen, das Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches AMP) katalysiert. Erhöhte Spiegel von zyklischem AMP rufen eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur hervor und hemmen die Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen (<sup>22</sup>Astra Zeneca 2015; <sup>23</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>21</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

### **Fixe Kombinationen aus ICS und LABA**

Wenn eine mittlere Wirkstärke ICS nicht mehr ausreicht, um eine Kontrolle des Asthmas zu erzielen, ist die Hinzunahme eines LABA, dies am besten in Form einer fixen Kombination, die bevorzugte Wahl. Dadurch wird das klinische Bild verbessert und Asthmaexazerbationen vorgebeugt und die Effekte setzen rascher, bei mehr Patienten und mit einer niedrigeren Wirkstärke des ICS als mit ICS alleine, ein (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Eine Erklärung für diese Effekte sind molekulare Interaktionen zwischen Kortikosteroiden und LABA. Dabei aktivieren die Steroide das Beta-2-Rezeptor-Gen, so dass die Zahl der Rezeptoren und ihre Empfindlichkeit zunehmen, während LABA den Glukokortikoidrezeptor für die steroidabhängige Aktivierung vorbereiten und die nukleäre Translokation in die Zellen verstärken. Diese synergistischen Interaktionen spiegeln sich in einer verstärkten antiphlogistischen Wirkung wider. Diese wurde in vitro und in vivo in einer Reihe von Entzündungszellen nachgewiesen, die für die Pathophysiologie sowohl von Asthma als auch von COPD relevant sind. An Atemwegsbiopsaten durchgeführte Untersuchungen zu Fluticasonfuroat und Vilanterol zeigten ebenfalls die synergistische Wirkung von Kortikosteroiden und LABA in klinischen Dosierungen bei COPD-Patienten. Verfügbare Fixkombinationen sind u.a. Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticasonpropionat/Salmeterol und Fluticasonfuroat/Vilanterol (<sup>24</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>25</sup>Astra Zeneca 2014; <sup>21</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015; <sup>26</sup>Chiesi GmbH 2014).

### **Tiotropium (langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist, LAMA)**

Bei Patienten, die trotz Behandlung mit den in GINA Stufe 4 angezeigten Therapieoptionen eine Exazerbationshistorie aufweisen, zeigt Tiotropium eine Verbesserung der Lungenfunktion und der Zeit bis zu schweren Exazerbationen (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015) und ist daher zugelassen als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden ( $\geq 800$  mcg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und lang wirksamen Beta-2-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben (<sup>27</sup>Boehringer Ingelheim 2014).

Tiotropium ist ein langwirksamer, spezifischer Muskarinrezeptorantagonist mit ähnlichen Affinitäten zu den Muskarinrezeptor-Subtypen M1 bis M5. In den Atemwegen bindet Tiotropium kompetitiv und antagonistisch reversibel an den M3-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur; antagonisiert dort die cholinerge (bronchokonstriktive) Wirkung von Acetylcholin, was zu einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führt. Als N-quartäres Anticholinergikum ist Tiotropium nach inhalativer Applikation topisch (broncho-) selektiv und zeigt eine akzeptable therapeutische Breite, ehe es zu systemischen anticholinergen Wirkungen kommt (<sup>27</sup>Boehringer Ingelheim 2014).

### **Systemische Kortikosteroide**

Unter der Therapie mit systemischen Kortikosteroiden treten vermehrt und zum Teil auch schwere Nebenwirkungen auf. Der therapeutische Index (Wirkung/Nebenwirkung) einer Langzeittherapie mit ICS ist systemischen Steroiden überlegen. Aus diesem Grund sollen bei schwerem Asthma orale Kortikosteroide nur noch als „andere Option“ und nicht mehr als „bevorzugte Option“ bei Asthma angewendet werden (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015). Auch die NVL kommt zu dem Schluss, dass die Asthmakontrolle – wenn immer möglich – ohne orale Kortikosteroide bzw. sonst mit der niedrigsten gerade noch wirksamen oralen Kortikosteroiddosis erfolgen soll und die ICS-Gabe die wirksamste Maßnahme zur Reduktion des Bedarfs an oralen Kortikosteroiden ist (<sup>28</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013).

Gleichzeitig ist die kurzzeitige (i.d.R. bis 10 Tage) Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden wichtig für die Behandlung schwerer Asthmaexazerbationen, um deren Progression, Besuchen in der Notfallaufnahme und Hospitalisierungen vorzubeugen (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Systemische Steroide wie Prednison vermitteln ihre anti-inflammatorische Wirkung wie inhalative Steroide auch über Bindung an spezifische zytoplasmatische Rezeptoren und kontrollieren die Transkription verschiedener Gene. Durch die Stimulation der Synthese von Lipocortin wird zudem die Produktion zahlreicher proinflammatorischer (entzündungsfördernder) Zytokine gehemmt. Kortikosteroide haben ein breites Spektrum an Wirkungen auf viele Zelltypen (z. B. Eosinophile, Makrophagen, Lymphozyten) und Mediatoren (z.B. an Entzündungsvorgängen beteiligte Zytokine und Chemokine). Die Wirkung bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität. Diesen Wirkungen liegen eine Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, eine Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf Beta-2-Sympathomimetika und die Dämpfung der Typ-I-Reaktion zugrunde (<sup>17</sup>ratiopharm GmbH 2011; <sup>16</sup>Oetjen, Steinfelder 2013).

### **Omalizumab**

Omalizumab ist eine Behandlungsoption für Patienten mit schwerem allergischem Asthma und erhöhten IgE-Serumspiegeln, dessen Asthma trotz hochdosiertem ICS und LABA unkontrolliert verbleibt. Patienten können unter der Behandlung von einer verbesserten Asthmakontrolle, weniger Symptomen, weniger Bedarfsmedikamenten, weniger OCS und weniger Exazerbationen profitieren (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1kappa-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Durch die Bindung von Omalizumab an IgE wird die Bindung dessen an den FcεRI (hochaffiner IgE-Rezeptor) auf Basophilen und Mastzellen verhindert. Dadurch reduziert sich in der Folge die Menge an freiem IgE, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. Überdies führt die Behandlung von atopischen Patienten mit Omalizumab zu einer merklichen Herabregulation der FcεRI-Rezeptordichte auf den Basophilen (<sup>29</sup>Novartis Pharma 2014).

Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Substanzen sind der Leukotrienrezeptorantagonist Montelukast und das Methylxanthin Theophyllin.

### **Montelukast (Leukotrienrezeptorantagonist, LTRA)**

LTRA wie Montelukast zeigen einen geringen und variablen Effekt auf die Bronchodilatation, reduzieren die Symptomatik und reduzieren die Atemwegsentzündung und Asthmaexazerbationen. Hinsichtlich der Wirksamkeit sind sie den ICS unterlegen. Die Zusatztherapie zu ICS kann in Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma zu einer

verbesserten Symptomatik führen, ist aber einer Kombination aus LABA und ICS unterlegen (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) handelt es sich um wirksame, u.a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzte, entzündungsfördernde Eikosanoide. Diese wichtigen asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen des Menschen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) und bewirken dort u.a. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten. Bei Montelukast handelt es sich um eine oral wirksame Substanz, die mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT1-Rezeptoren bindet und diesen Effekten entgegenwirkt (<sup>30</sup>MSD Sharp & Dohme GmbH 2015).

### **Theophyllin (Methylxanthine)**

Theophyllin ist ein relativ schwacher Bronchodilatator mit anti-entzündlichen Komponenten und steht als Zusatzoption für Patienten, deren Asthma trotz ICS oder ICS/LABA nicht kontrolliert ist, zur Verfügung (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Die Wirkungsmechanismen von Theophyllin sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Eine Hemmung der Phosphodiesterase mit einem intrazellulären cAMP-Anstieg spielt möglicherweise nur bei Konzentrationen eine Rolle, die im oberen therapeutisch-genutzten Bereich liegen. Andere diskutierte Mechanismen umfassen einen Antagonismus zu Adenosin-Rezeptoren (Prostaglandin-Antagonismus), Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, Induktion von Apoptose sowie eine Translokation von intrazellulärem Kalzium. Insbesondere bei mangelhafter Wirksamkeit oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen ist die Kontrolle des Theophyllin-Serumspiegels notwendig (<sup>31</sup>astellas 2012; <sup>32</sup>Takeda 2015; <sup>33</sup>Takeda 2015). SABA sind in Akutsituationen deutlich wirksamer und besser verträglich. Daher sollte diesen der Vorzug gegeben werden (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

### **Kurzwirksame Bronchodilatoren (SABA und SAMA)**

#### **Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin (kurzwirksame Beta-2-Sympatomimetika, SABA)**

SABA sind Mittel, die bei Bedarf, z.B. auf Grund von einer akuten Verschlechterung der Symptomatik, verabreicht werden (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015). SABA bewirken wie die LABA das Erschlaffen der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen durch Bindung an die entsprechenden Rezeptoren. Der Wirkeintritt der SABA setzt bereits wenige Minuten nach Verabreichung ein und hält – je nach Wirkstoff – bis zu 6 Stunden an. Auch eine Steigerung der mukoziliären Clearance konnte nachgewiesen werden (<sup>34</sup>Boehringer Ingelheim (BI) 2014; <sup>35</sup>Astra Zeneca 2015; <sup>36</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013).

#### **Ipratropium (kurzwirksamer Muskarinrezeptorantagonist, SAMA)**

SAMA sind weniger effektiv als Bedarfsmedikation als SABA (<sup>11</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In der Präklinik zeigte Ipratropium eine Hemmung der vagal vermittelten Reflexe durch Antagonisierung der Wirkung von Acetylcholin, dem vom Nervus Vagus freigesetzten Transmitter. Muskarinrezeptorantagonisten verhindern die Zunahme der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration, die durch Interaktion von Acetylcholin mit dem Muskarinrezeptor auf der glatten Bronchialmuskelzelle verursacht wird. Die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  wird durch das Second Messenger System vermittelt, das aus IP3 und DAG besteht. Die Bronchodilatation nach Inhalation ist primär lokal, spezifisch an der Lunge und nicht systemischer Natur (<sup>37</sup>Boehringer Ingelheim 2014).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Nucala <sup>®</sup> ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	nein	02.12.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann dem Anhang I Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Nucala <sup>®</sup> entnommen werden ( <sup>38</sup> European Medicines Agency (EMA) 2015)			

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden dem Anhang I der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Nucala<sup>®</sup> entnommen (<sup>38</sup>European Medicines Agency (EMA) 2015).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

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

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.

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden dem Anhang I der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Nucala<sup>®</sup> (Stand Dezember 2015) entnommen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Nucala<sup>®</sup> wurden ebenfalls der Fachinformation sowie entsprechender Fachliteratur entnommen. Die Informationen zu den weiteren für das Anwendungsgebiet empfohlenen und zugelassenen Arzneimitteln wurden den Angaben in den internationalen Leitlinien, den entsprechenden Fachinformationen und gängigen Lehrbüchern entnommen.

## 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.

### Referenzliste

1. Walford, H. H., Doherty, T. A. 2014, "Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective", *Journal of asthma and allergy*, vol. 7, p. 53.
2. Prussin, C., Metcalfe, D. D. 2003, "4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 111, no. 2, p. S486-S494.
3. Adamko, D. J., Odemuyiwa, S. O., Vethanayagam, D., Moqbel, R. 2005, "The rise of the phoenix: the expanding role of the eosinophil in health and disease", *Allergy*, vol. 60, no. 1, pp. 13-22.
4. Robinson, D. S., Hamid, Q., Ying, S., Tsicopoulos, A., Barkans, J., Bentley, A. M., Corrigan, C., Durham, S. R., Kay, A. B. 1992, "Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 326, no. 5, pp. 298-304.
5. Busse, W. W., Ring, J., Huss-Marp, J., Kahn, J. E. 2010, "A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 125, no. 4, pp. 803-813.
6. Dente, F. L., Bacci, E., Bartoli, M. L., Cianchetti, S., Costa, F., Di Franco, A., Malagrino, L., Vagaggini, B., Paggiaro, P. 2010, "Effects of oral prednisone on sputum eosinophils and cytokines in patients with severe refractory asthma", *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 104, no. 6, pp. 464-470.
7. Xu, J., Jiang, F., Nayeri, F., Zetterström, O. 2007, "Apoptotic eosinophils in sputum from asthmatic patients correlate negatively with levels of IL-5 and eotaxin", *Respiratory medicine*, vol. 101, no. 7, pp. 1447-1454.
8. Dente, F. L., Carnevali, S., Bartoli, M. L., Cianchetti, S., Bacci, E., Di Franco, A., Vagaggini, B., Paggiaro, P. 2006, "Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients", *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 97, no. 3, pp. 312-320.
9. Hogan, S. P., Koskinen, A., Foster, P. S. 1997, "Interleukin-5 and eosinophils induce airway damage and bronchial hyperreactivity during allergic airway inflammation in BALB/c mice", *Immunology and cell biology*, vol. 75, pp. 284-288.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Campbell, H. D., Tucker, W. Q., Hort, Y., Martinson, M. E., Mayo, G., Clutterbuck, E. J., Sanderson, C. J., Young, I. G. 1987, "Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of the gene encoding human eosinophil differentiation factor (interleukin 5)", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 84, no. 19, pp. 6629-6633.
11. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015, "Global Strategy for Asthma Management and Prevention"  
[http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf) (eingesehen am 17-6-2015)
12. Hart, T. K., Cook, R. M., Zia-Amirhosseini, P., Minthorn, E., Sellers, T. S., Maleeff, B. E., Eustis, S., Schwartz, L. W., Tsui, P., Appelbaum, E. R. 2001, "Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 108, no. 2, pp. 250-257.
13. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood eosinophil levels. (MEA114092)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 15-10-2014)
14. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W. 2014, "Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1198-1207.
15. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., Ortega, H. G., Pavord, I. D. 2014, "Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1189-1197.
16. Oetjen, E. & Steinfeldt, H. J. 2013, "Nebennierenrindenhormone," in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11 edn, K. Aktories et al., eds., Urban & Fischer, pp. 631-652.
17. ratiopharm GmbH 2011, *Fachinformation Prednison-ratiopharm*, ratiopharm GmbH. (eingesehen am 6-8-2015)
18. Orion Pharma 2012, *Fachinformation Beclomet Easyhaler*, Orion Pharma. (eingesehen am 19-6-2015)
19. astellas 2014, *Fachinformation Budecort® 400 Novolizer®*, astellas. (eingesehen am 24-11-2015)
20. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *Fachinformation Flutide Diskus*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 19-6-2015)
21. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Relvar® Ellipta®*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 8-12-2015)

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Astra Zeneca 2015, *Fachinformation Oxis® Turbohaler® (6 Mikrogramm)*, Astra Zeneca. (eingesehen am 14-10-2015)
23. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Serevent Dosier Aerosol*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 19-6-2015)
24. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Viani Diskus*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 31-8-2015)
25. Astra Zeneca 2014, *Fachinformation Symbicort 160 Turbohaler*, Astra Zeneca. (eingesehen am 19-6-2015)
26. Chiesi GmbH 2014, *Fachinformation Foster (Druckgasinhalation)*, Chiesi GmbH. (eingesehen am 19-6-2015)
27. Boehringer Ingelheim 2014, *Fachinformation Spiriva Respimat*, Boehringer Ingelheim. (eingesehen am 4-8-2015)
28. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), and Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013, "Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. zuletzt geändert: August 2013 (NVL)."  
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma> (eingesehen am 9-4-2014)
29. Novartis Pharma 2014, *Fachinformation Xolair 75 Injektionslösung*, Novartis Pharma. (eingesehen am 19-6-2015)
30. MSD Sharp & Dohme GmbH 2015, *Fachinformation Singulair®*, MSD Sharp & Dohme GmbH. (eingesehen am 6-11-2015)
31. astellas 2012, *Fachinformation Bronchoretard*, Astellas. (eingesehen am 6-5-2014)
32. Takeda 2015, *Fachinformation Aminophyllin® 125 mg*, Takeda. (eingesehen am 30-11-2015)
33. Takeda 2015, *Fachinformation Euphyllong® i.v. 200*, Takeda. (eingesehen am 30-11-2015)
34. Boehringer Ingelheim (BI) 2014, *Fachinformation Berotec® N 100µg Dosier-Aerosol*, Boehringer Ingelheim (BI). (eingesehen am 8-12-2015)
35. Astra Zeneca 2015, *Fachinformation Aerodur® Turbohaler®*, Astra Zeneca. (eingesehen am 30-11-2015)
36. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Fachinformation Sultanol® Dosier Aerosol*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 30-11-2015)
37. Boehringer Ingelheim 2014, *Fachinformation Atrovent® N Dosier-Aerosol*, Boehringer Ingelheim. (eingesehen am 30-11-2015)

38. European Medicines Agency (EMA) 13-7-2015, "Nucala - EPAR: Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000640/WC500024289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf) (eingesehen am 14-10-2015)