

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: 21.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Ca	Kalzium
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CysLT	Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren
DAG	Diacylglycerol
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
FcεRI	Hochaffiner IgE-Rezeptor
GINA	Global Initiative for Asthma
GSK	GlaxoSmithKline
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL-5	Interleukin-5
IP3	Inositol Triphosphate
i.v.	Intravenös
LABA	Long-acting beta-2-agonist (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (Langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
MBP	Major Basic Protein
mcg	Mikrogramm
mcl	Mikroliter

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

MENSA	MEpolizumab as adjunctive therapy iN patients with Severe Asthma, Phase-III-Studie MEA115588
mg	Milligramm
MUSCA	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control – the MUSCA study
NIH	National Institute of Health
OCS	Orale Kortikosteroide
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
SABA	Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika
SAMA	Kurzwirksamer Muskarinrezeptorantagonist
s.c.	Subkutan
SARP	Severe Asthma Research Program
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

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 0 (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:	Mepolizumab
Handelsname:	Nucala*
ATC-Code:	R03DX09
*ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe	

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 Stück
11329849	EU/1/15/1043/002	100 mg	3 Stück

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.

Gemäß EU Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 (¹EP, 2006) und in Anlehnung an das *Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) (²EMA, 2017) können Erkenntnisse über Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Die Extrapolation von Studiendaten von Erwachsenen reduziert die Notwendigkeit, Studiendaten an Kindern zu erheben. Es ist ein allgemeines ethisches Ziel, die Anzahl von Kindern in klinischen Studien gering zu halten.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung von Mepolizumab anlässlich der Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Kinder ab 6 Jahren soll die Evidenz bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen und damit ein Zusatznutzen auch für Kinder und Jugendliche abgeleitet werden.

Grundlage für die Übertragbarkeit von Evidenz ist eine angemessene Vergleichbarkeit der Erkrankung, des Wirkmechanismus sowie der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen (²EMA, 2017).

Im folgenden Abschnitt wird dargestellt, dass der Wirkmechanismus von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen mit dem Wirkmechanismus bei Erwachsenen vergleichbar ist.

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1 (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 (³Walford, et al., 2014). Die Bedeutung eosinophiler Granulozyten für den asthmatischen Inflammationsprozess ist gut dokumentiert. Eosinophilie gilt als valides Surrogat für den Grad der Asthmainflammation (⁴Prussin, et al., 2003; ⁵Adamko, et al., 2005). Dabei können das *major basic protein (MBP)* und andere eosinophile Proteine im Lungengewebe, die zytotoxisch für respiratorische Epithelzellen sind, zu Entzündungen und Bronchokonstriktion führen (⁴Prussin, et al., 2003). Dieser grundlegende pathophysiologische Mechanismus wurde sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern ab einem Alter von 6

Jahren beobachtet. So wurden in dem *Severe Asthma Research Program (SARP)* des National Institute of Health (NIH) in Atlanta (USA) zwei Gruppen von pädiatrischen Asthmapatienten untersucht: die eine Gruppe mit moderatem, die andere Gruppe mit schwerem Asthma. Dabei waren die Eosinophilenzahlen aus einer bronchoalveolären Lavage signifikant höher in der Kohorte mit schwerem Asthma als in der Kohorte mit moderatem Asthma, was die Anwendung von Eosinophilen als Surrogat für den Grad der Asthma-Inflammation bei Kindern stützt (⁶Fitzpatrick, et al., 2010). Ebenso fand man in Subgruppen von pädiatrischen Patienten mit schwerem Asthma zusätzlich zur atopischen Erkrankung erhöhte Eosinophilenzahlen im peripheren Blut (⁷Fitzpatrick, et al., 2011;⁸Fitzpatrick, et al., 2012).

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 (⁹Robinson, et al., 1992;¹⁰Busse, et al., 2010;¹¹Dente, et al., 2010;¹²Xu, et al., 2007;¹³Dente, et al., 2006;¹⁴Hogan, et al., 1997;¹⁵Campbell, 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 die Anzahl von Bluteosinophilen als Risikofaktor für Exazerbationen angesehen wird (¹⁶Zeiger, et al., 2014;¹⁷Price, et al., 2016;¹⁸Suruki, et al., 2017;¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017). Sowohl am Menschen als auch an Tieren wurde eine Korrelation zwischen der intravenös (i.v.) verabreichten Menge von Mepolizumab und der Reduktion der Bluteosinophilenzahl beobachtet (²¹Hart, et al., 2001;²²GSK, 2014). Die Reduktion von Exazerbationen, ein häufig auftretendes Ereignis bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, ist der zentrale Effekt, welcher für Mepolizumab gezeigt werden konnte. Des Weiteren konnte in den pivotalen Mepolizumab-Studien bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Asthmakontrolle und der Lungenfunktion erzielt werden. Zusätzlich kann auch der Gebrauch von oralen Kortikosteroiden unter der Therapie mit Mepolizumab gesenkt werden (²³Ortega, et al., 2014;²⁴Bel, et al., 2014).

Vergleichbare Pharmakokinetik von Mepolizumab bei Erwachsenen und Kindern

Für therapeutische Proteine wie Mepolizumab ist es üblich, unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik, die Ergebnisse der Studien bei Erwachsenen auf Kinder zu übertragen (²⁵Xu, et al., 2013). Im Vergleich zu niedermolekularen Therapieoptionen haben therapeutische Antikörper häufig einen spezifischen, gezielten Wirkmechanismus, mit dem Potential von größerer Wirksamkeit und Sicherheit und haben daher einen hohen therapeutischen Index. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Metabolisierung und Clearance durch Entwicklungsunterschiede in den relevanten metabolischen Pfaden beeinflusst werden. Somit ist, unter Berücksichtigung der Körpergröße, die Pharmakokinetik von monoklonalen Antikörpern im Allgemeinen über Altersgruppen hinweg konsistent (²⁵Xu, et al., 2013).

Die Pharmakokinetik von i.v. und subkutan (s.c.) verabreichtem Mepolizumab wurde durch eine pharmakokinetische Metaanalyse von 13 Mepolizumab-Studien untersucht. Die Metaanalyse umfasste eine Reihe von Studien mit verschiedenen Indikationen (Asthma,

eosinophile Ösophagitis und hypereosinophiles Syndrom), intravenösen und subkutanen Darreichungsformen, sowie einer breiten Altersspanne (2 bis 82 Jahre) (siehe Abschnitt 4.2.2.1, Mepolizumab pediatric extrapolation report, (²⁶GSK, 2017;²⁷GSK, 2015)). Die Metaanalyse zeigte, dass nach Körpergewichtskorrektur die Parameter Alter, ethnische Zugehörigkeit und insbesondere Erkrankung *keine* Kovariaten der Exposition gegenüber Mepolizumab darstellen. Darüber hinaus konnte mit der Metaanalyse gezeigt werden, dass die pharmakokinetischen Parameter von Mepolizumab (i.v.) bei Kindern (2-11 Jahre) und Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit eosinophiler Ösophagitis, sowie Jugendlichen mit schwerem Asthma (Mepolizumab intravenös und subkutan verabreicht) simultan mithilfe von Erwachsenendaten vorhergesagt werden können, nachdem diese lediglich um das Körpergewicht korrigiert wurden (siehe Abschnitt 4.2.2.1, Mepolizumab pediatric extrapolation report, (²⁶GSK, 2017;²⁷GSK, 2015;²⁸GSK, 2015)). Daher ist eine Extrapolation der Mepolizumab-Expositionsdaten von Erwachsenen auf pädiatrische Patienten mithilfe eines modellbasierten Ansatzes unabhängig von der Erkrankung sowohl valide als auch angemessen.

Mit dem Modell aus der Metaanalyse konnten, nach Korrektur um Körpergewicht und Bioverfügbarkeit, die pharmakokinetischen Daten für Kinder mit schwerem eosinophilem Asthma im Alter von ≥ 6 und < 12 Jahren und subkutaner Gabe von Mepolizumab auch in der Studie 200363, die die Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Mepolizumab (s.c.) an Patienten dieser Altersgruppe untersuchte, gut beschrieben werden (siehe Abschnitt 4.2.2.2, Mepolizumab pediatric extrapolation report, (²⁶GSK, 2017;²⁹GSK, 2017)).

Die Pharmakokinetik von Mepolizumab bei Erwachsenen ist somit prädiktiv für pädiatrische Patienten.

Vergleichbare Pharmakodynamik von Mepolizumab bei Erwachsenen und Kindern

Wie bereits oben dargestellt, beruht der Wirkmechanismus von Mepolizumab auf der Reduktion der Eosinophilenzahl, messbar durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut. Durch Vergleich der Bluteosinophilenwerte von Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit denen der Gesamtpopulation (Erwachsene und Jugendliche) in den randomisierten kontrollierten klinischen Studien 200862 (MUSCA) (³⁰Chupp, et al., 2017) und MEA115588 (MENSA) (²³Ortega, et al., 2014) konnte gezeigt werden, dass Mepolizumab die Eosinophilenzahl im Blut von jugendlichen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma um einen vergleichbaren Wert wie in der Gesamtpopulation reduziert (siehe Abschnitt 4.2.3.1, Mepolizumab pediatric extrapolation report, (²⁶GSK, 2017;³¹GSK, 2016;³²GSK, 2015)). So betrug bei der gemeinsamen Analyse der Daten der Studien 200862 und MEA115588, der geometrische Mittelwert der Eosinophilenzahl im Blut bei Jugendlichen zu Baseline 265 Zellen/mcl in der Placebo-Gruppe, sowie 293 Zellen/mcl in der Mepolizumab-Gruppe. Diese Werte waren vergleichbar mit den entsprechenden Werten der Gesamtpopulation der Studien 200862 und MEA115588 (siehe Abschnitt 4.2.3.1, Mepolizumab pediatric extrapolation report, (²⁶GSK, 2017;³¹GSK, 2016;³²GSK, 2015)). In Woche 12 nach Mepolizumab-Gabe, betrug der geometrische Mittelwert der absoluten Eosinophilenzahl im Blut bei den Jugendlichen aus beiden Studien 33 Zellen/mcl. Weitere Analysen zu den Zeitpunkten 24 und 32 Wochen zeigten, dass der Wert vergleichbar niedrig gehalten werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.3.1,

Mepolizumab pediatric extrapolation report, (²⁶GSK, 2017)). Darüber hinaus konnte bei der kombinierten Analyse der Studien 200862 und MEA115588 die Bluteosinophilenzahl der Jugendlichen in Woche 12 durch Mepolizumab um 89% gegenüber dem Ausgangswert gesenkt werden. Dies stimmt mit der Gesamtreduktion der Bluteosinophilenwerte um 87% überein, gemessen bei allen Patienten in der Studie MEA115588 nach 12 Wochen Mepolizumab-Therapie mit 100 mg s.c. (siehe Abschnitt 4.2.3.1, Mepolizumab pediatric extrapolation report, (²⁶GSK, 2017)).

Weiterhin konnte für die Population der ≥ 6 - bis < 12 -jährigen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma in der PK-/PD-Studie 200363 gezeigt werden, dass Mepolizumab auch in dieser Population die Eosinophilenzahl im Blut um ähnliche Werte reduziert. So betrug in dieser Studie in der Gruppe der ≥ 6 - bis < 12 -Jährigen, die mit 40 mg Mepolizumab subkutan behandelt wurden, die Reduktion des geometrischen Mittelwerts der Eosinophilenzahl bei Woche 12 im Vergleich zur Baseline 88,5% (siehe Abschnitt 4.2.3.1, Mepolizumab pediatric extrapolation report (²⁶GSK, 2017)).

Die grundlegende Übereinstimmung des Wirkmechanismus von Mepolizumab zwischen Kindern und Jugendlichen einerseits und Erwachsenen andererseits, wird durch die EMA mit der Zulassung von Mepolizumab für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bestätigt (³³EC, 2018). Die Zulassungserweiterung beruht dabei auf einem Evidenztransfer der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche und schließt den Nachweis einer Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus mit ein.

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.

Arzneimittel zur Anwendung bei Asthma

Analog zur Behandlung bei Erwachsenen wird auch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen die Asthmamedikation prinzipiell in drei Kategorien eingeteilt (¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017).

1. 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 Asthmanagements ist es, diese Bedarfsmedikation zu reduzieren und idealerweise zu verhindern. Auch zur Messung des Erfolges einer Therapie wird der Gebrauch der Bedarfsmedikation herangezogen.

2. Arzneimittel zur dauerhaften Anwendung

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

Inhalative Kortikosteroide bilden dabei die Basis. Mit steigendem Schweregrad der Erkrankung wird beim kindlichen Asthma zunächst eine Steigerung der inhalativen Kortikosteroid (ICS)-Dosis empfohlen, reicht diese nicht aus, kommen langwirksame Bronchodilatoren, i.d.R. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und andere Entzündungshemmer wie Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) hinzu.

3. Zusatzbehandlungen/additive Therapie bei Patienten mit schwerem Asthma

Diese können bei persistierender Symptomatik und/oder Asthma-Exazerbationen trotz optimierter Behandlung mit hochdosierten inhalativen Arzneimitteln zur Daueranwendung (i.d.R. hochdosierte inhalative Kortikosteroide und LABA) in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen systemische Kortikosteroide, Tiotropium, Methylxanthine und bei Immunglobulin E (IgE)-vermittelter Pathogenese Omalizumab. Bei Kindern und Jugendlichen sollen laut S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma, Theophyllinpräparate in Stufe 3 nicht eingesetzt werden. In Therapiestufe 4 sollte Theophyllin nur ausnahmsweise als Add-on-Therapie erwogen werden (²⁰Buhl, et al., 2017). Aus den folgend aufgeführten Wirkmechanismen der derzeit zur Behandlung von Asthma für Kinder und Jugendliche verfügbaren Arzneimittel geht hervor, dass sich der Wirkmechanismus von Mepolizumab von diesen maßgeblich unterscheidet und damit einen neuen Wirkansatz bei pädiatrischen 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 ihrer Bioverfügbarkeit und Potenz, auf Grund der flachen Dosis-Wirkungsbeziehung konnten bisher aber keine merklichen Unterschiede hinsichtlich des klinischen Effekts aufgezeigt werden. Bereits bei niedrigen ICS-Dosen kann ein verhältnismäßig großer klinischer Effekt gezeigt werden. Evidenz für eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung ist gering und mit steigenden Konzentrationen nimmt das Risiko systemischer Nebenwirkungen zu (¹⁹GINA, 2018; ²⁰Buhl, et al., 2017).

ICS wie Beclometason, Budesonid, Fluticasonfuroat, Fluticasonpropionat u.a. vermitteln ihre antiinflammatorische 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 Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten) und Mediatoren (z.B. an Entzündungsvorgängen beteiligte Zytokine und Chemokine). Ihre Wirkung auf die Atemwegsobstruktion beruht im

Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung der Entstehung 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 (³⁴Oetjen, et al., 2013;³⁵Orion, 2017;³⁶MEDA, 2017;³⁷GSK, 2017;³⁸GSK, 2018;³⁹GSK, 2018). Insbesondere bei der Auswahl für Kinder und Jugendliche sollte beachtet werden, dass ICS unterschiedliche Risiken unerwünschter Wirkungen haben und daher jeweils die niedrigste Dosis der Substanz mit dem geringsten Risiko für systemische Wirkungen bevorzugt wird (da auch bei einer Inhalation im niedrigen Dosisbereich eine systemische Wirkung nicht auszuschließen ist) (²⁰Buhl, et al., 2017).

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

LABA sollten auf Grund von möglichen schweren Exazerbationen niemals als Ersatz für ICS eingesetzt werden. Bei alleiniger Gabe eines LABA besteht die Gefahr, dass Asthmasymptome maskiert und die Patienten dadurch der Gefahr schwerer Exazerbationen ausgesetzt werden. Patienten, die eine Behandlung mit einem LABA benötigen, sollten immer auch eine optimale antientzündliche Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden erhalten (¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017). Vor allen Dingen bei Kindern ist zu beachten, dass die Hinzunahme eines LABA zur bestehenden ICS-Therapie erst erfolgen soll, wenn unter einer mittleren ICS-Dosis keine zufriedenstellende Asthmakontrolle erreicht wird. Im Gegensatz dazu wird bei Erwachsenen mit Asthma bronchiale die Hinzunahme eines LABA bereits bei inadäquater Wirksamkeit eines niedrig dosierten ICS empfohlen (²⁰Buhl, et al., 2017).

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 (³⁸GSK, 2018;³⁹GSK, 2018;⁴⁰AZ, 2016;⁴¹AZ, 2016;⁴²GSK, 2018).

Fixe Kombinationen aus ICS und LABA

Wenn eine mittlere Dosis ICS nicht mehr ausreicht, um eine Kontrolle des Asthmas zu erzielen, ist die Hinzunahme eines LABAs, dies am besten in Form einer fixen Kombination, die bevorzugte Wahl. Dadurch wird das klinische Bild der Patienten verbessert und Asthma-Exazerbationen werden vorgebeugt, indem antientzündliche Prozesse rascher einsetzen und die Ansprechrate der Patienten verbessert wird. Die gleichzeitige Therapie mit ICS und LABA verringert im Vergleich zur Langzeittherapie nur mit ICS die Asthma-Symptomatik einschließlich nächtlicher Asthma-Beschwerden und den Bedarf an raschwirksamen Beta-2-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Sympathomimetika zur akuten Symptom-Kontrolle, verbessert die Lungenfunktion und reduziert die Exazerbationsfrequenz (¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017;⁴³Ducharme, et al., 2010;⁴⁴Peters, et al., 2016;⁴⁵Stempel, et al., 2016).

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 gesteigert wird, 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. Für Kinder verfügbare Fixkombinationen beschränken sich auf Fluticasonpropionat/Salmeterol für Kinder ab 4 Jahren, Fluticasonfuroat/Vilanterol für Jugendlichen ab 12 Jahren und Budesonid/Formoterol für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren (³⁸GSK, 2018;³⁹GSK, 2018;⁴⁶GSK, 2018;⁴⁷AZ, 2017).

Tiotropium (langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist, LAMA)

Bei Patienten, die trotz Behandlung mit den in der GINA Stufe 4 angezeigten Therapieoptionen Exazerbationen aufweisen, zeigt Tiotropium eine Verbesserung der Lungenfunktion und der Zeit bis zur nächsten schweren Exazerbation (¹⁹GINA, 2018) und ist daher seit 2014 zugelassen als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden (≥ 800 mcg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und langwirksamen Beta-2-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben (⁴⁸BI, 2018). Nach Abschluss des dezentralen Variationsverfahrens auf europäischer Ebene wurde im Mai 2018 eine Indikationserweiterung für Spiriva (Tiotropium) Respimat für Kinder ab 6 Jahren mit schwerem Asthma durch das BfArM bestätigt (⁴⁹BI, 2018). Tiotropium ist angezeigt als Zusatztherapie bei Patienten mit schwerem Asthma ab 6 Jahren, die mit hochdosiertem ICS und einer zusätzlichen Kontrollmedikation oder mit einer mittleren Dosis ICS und zwei zusätzlichen Kontrollmedikationen behandelt werden, und im vorangegangenen Jahr eine oder mehrere schwere Asthma-Exazerbationen erlitten haben (⁴⁸BI, 2018).

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 (⁴⁸BI, 2018).

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 „weitere Option“ und nicht mehr als „bevorzugte Option“ bei Asthma angewendet werden (¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017).

Die S2k-Leitlinie sieht die regelmäßige Therapie mit oralen Kortikosteroiden als letzte Therapieoption für Kinder und Jugendliche. Ein Einsatz dieser Therapie sollte entsprechend nur nach ausführlicher Evaluation des Patienten durch ein spezialisiertes Zentrum nach differentialdiagnostischer Klärung und Ausschluss aggravierender Faktoren in Betracht gezogen werden. Zudem ist sicherzustellen, dass alle Maßnahmen zur Allergenreduktion ausgeschöpft sind (²⁰Buhl, et al., 2017).

Gleichzeitig ist die kurzzeitige (i.d.R. bis 10 Tage) Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden wichtig für die Behandlung schwerer Asthma-Exazerbationen, um deren Progression, bzw. damit assoziierte Besuche in der Notfallaufnahme und Hospitalisierungen vorzubeugen (¹⁹GINA, 2018).

Systemische Steroide wie Prednison vermitteln ihre antiinflammatorische Wirkung wie inhalative Steroide über die 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 Atemwegobstruktion 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 (³⁴Oetjen, et al., 2013;⁵⁰Merck, 2017;⁵¹Merck, 2017).

Omalizumab

Omalizumab ist eine Behandlungsoption für Patienten mit schwerem allergischem Asthma und erhöhten IgE-Serumspiegeln, deren Asthma trotz Gabe hochdosierter ICS und LABA unkontrolliert bleibt. Patienten können unter der Behandlung von einer verbesserten Asthmakontrolle, weniger Symptomen, geringerem Gebrauch von Bedarfsmedikation und oraler Kortikosteroide (OCS) und weniger Exazerbationen profitieren (¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017).

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus Desoxyribonukleinsäure (DNA) abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche IgE bindet. Es handelt sich um einen IgG1kappa-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritäts-bestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Durch die Bindung von Omalizumab an IgE wird dessen Bindung 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 (⁵²Novartis, 2018;⁵³Novartis, 2018).

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 Asthma-Exazerbationen. 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 (¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017).

Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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 (⁵⁴MSD, 2016).

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. In der Behandlung kindlichen Asthmas spielt Theophyllin eine untergeordnete Rolle, dessen Einsatz auch in den Stufen 4 und 5 nur in Ausnahmefällen als Add-on-Therapie empfohlen wird (¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017).

Die Wirkungsmechanismen von Theophyllin sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Eine Hemmung der Phosphodiesterase mit einem intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphat (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 (⁵⁵Mundipharma, 2013;⁵⁶Takeda, 2015).

Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA) sind in Akutsituationen deutlich wirksamer und besser verträglich. Daher sollte diesen der Vorzug gegeben werden (¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017).

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 (¹⁹GINA, 2018;²⁰Buhl, et al., 2017). SABA bewirken wie 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 (⁵⁷BI, 2015;⁵⁸AZ, 2015;⁵⁹GSK, 2013).

Ipratropium (kurzwirksamer Muskarinrezeptorantagonist, SAMA)

SAMA sind weniger effektiv als Bedarfsmedikation als SABA (¹⁹GINA, 2018).

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 Ca^{2+} -Konzentration, die durch Interaktion von Acetylcholin mit dem Muskarinrezeptor auf der glatten Bronchialmuskulatur verursacht wird. Die Freisetzung von Ca^{2+} wird durch das Second Messenger System vermittelt, das aus Inositol Triphosphate (IP3) und Diacylglycerol (DAG) besteht. Die Bronchodilatation nach Inhalation ist primär lokal, spezifisch an der Lunge und nicht systemischer Natur (⁶⁰BI, 2016).

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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). ^{b, c}	nein	02.12.2015 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 27.08.2018	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann dem Anhang I Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Mepolizumab entnommen werden (⁶¹EMA, 2018)</p> <p>c: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation. Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen Patienten) und dem neuen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt.</p>			

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 Mepolizumab entnommen (⁶¹EMA, 2018).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 Mepolizumab (Stand August 2018) entnommen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Mepolizumab wurden der Fachinformation, dem für das Zulassungsverfahren eingereichten Bericht über die Extrapolation zur pädiatrischen Anwendung von Mepolizumab für die Indikation schweres Asthma (²⁶GSK, 2017), sowie entsprechender Fachliteratur entnommen. Die Informationen zu den weiteren, für das Anwendungsgebiet empfohlenen und zugelassenen Arzneimitteln wurden den Angaben in den nationalen und internationalen Leitlinien, den entsprechenden Fachinformationen und der in der Referenzliste angegebenen Sekundärliteratur 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.

1. EP, Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 2006 22.03.2018. Available from: https://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf.

2. EMA, European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (EMA/199678/2016) 2017 18.02.2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236640.pdf.

3. Walford HH; Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *Journal of Asthma and allergy*. 2014; 7: 53.

4. Prussin C; Metcalfe DD. 4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 111(2): S486-S94.

5. Adamko D; Odemuyiwa S; Vethanayagam D; Moqbel R. The rise of the phoenix: the expanding role of the eosinophil in health and disease. *Allergy*. 2005; 60(1): 13-22.

6. Fitzpatrick AM; Higgins M; Holguin F; Brown LAS; Teague WG; Health NIo. The molecular phenotype of severe asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125(4): 851-7. e18.

7. Fitzpatrick AM; Teague WG; Meyers DA; Peters SP; Li X; Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011; 127(2): 382-9. e13.

8. Fitzpatrick AM; Baena-Cagnani CE; Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012; 12(2): 193.

9. Robinson DS; Hamid Q; Ying S; Tsicopoulos A; Barkans J; Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *New England Journal of Medicine*. 1992; 326(5): 298-304.
10. Busse WW; Ring J; Huss-Marp J; Kahn J-E. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125(4): 803-13.
11. Dente FL; Bacci E; Bartoli ML; Cianchetti S; Costa F; Di Franco A, et al. Effects of oral prednisone on sputum eosinophils and cytokines in patients with severe refractory asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010; 104(6): 464-70.
12. Xu J; Jiang F; Nayeri F; Zetterström O. Apoptotic eosinophils in sputum from asthmatic patients correlate negatively with levels of IL-5 and eotaxin. *Respiratory medicine*. 2007; 101(7): 1447-54.
13. Dente FL; Carnevali S; Bartoli ML; Cianchetti S; Bacci E; Di Franco A, et al. Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2006; 97(3): 312-20.
14. Hogan SP; Koskinen A; Foster PS. Interleukin-5 and eosinophils induce airway damage and bronchial hyperreactivity during allergic airway inflammation in BALB/c mice. *Immunology and cell biology*. 1997; 75(3): 284.
15. Campbell HD; Tucker W; Hort Y; Martinson ME; Mayo G; Clutterbuck EJ, et al. Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of the gene encoding human eosinophil differentiation factor (interleukin 5). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987; 84(19): 6629-33.
16. Zeiger RS; Schatz M; Li Q; Chen W; Khattry DB; Gossage D, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014; 2(6): 741-50. e4.
17. 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. *Journal of asthma and allergy*. 2016; 9: 1.

18. Suruki RY; Daugherty JB; Boudiaf N; Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. BMC pulmonary medicine. 2017; 17(1): 74.

19. GINA, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2018 2018 12.03.2018. Available from: <http://ginasthma.org/download/832/>.

20. Buhl R; Bals R; Baur X; Berdel D; Criée C-P; Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (AWMF-Registriernummer 020-009) 2017 12.06.2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf.

21. Hart TK; Cook RM; Zia-Amirhosseini P; Minthorn E; Sellers TS; Maleeff BE, et al. Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. Journal of allergy and clinical immunology. 2001; 108(2): 250-7.

22. GSK, GlaxoSmithKline. 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, Clinical Pharmacology Study Report). 2014 23.09.2014.

23. Ortega HG; Liu MC; Pavord ID; Brusselle GG; FitzGerald JM; Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. New England Journal of Medicine. 2014; 371(13): 1198-207.

24. Bel EH; Wenzel SE; Thompson PJ; Prazma CM; Keene ON; Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. New England journal of medicine. 2014; 371(13): 1189-97.

25. Xu Z; Davis HM; Zhou H. Rational development and utilization of antibody-based therapeutic proteins in pediatrics. Pharmacology & therapeutics. 2013; 137(2): 225-47.

26. GSK, GlaxoSmithKline. Mepolizumab paediatric extrapolation report in the severe asthma indication (2017N323587). 2017 09.11.2017.

27. GSK, GlaxoSmithKline. Supplementary outputs from a population PK and PKPD metaanalysis of combined intravenous and subcutaneous mepolizumab data (2015N255079). 2015 04.10.2015.

28. GSK, GlaxoSmithKline. A population PK and PKPD meta-analysis of combined intravenous and subcutaneous mepolizumab data (2015N238436). 2015 27.05.2015.
29. GSK, GlaxoSmithKline. An open-label study to characterise the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma (Interim report; final Part A results only) (200363; Clinical Pharmacology Study Report). 2017 07.08.2017.
30. Chupp GL; Bradford ES; Albers FC; Bratton DJ; Wang-Jairaj J; Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017; 5(5): 390-400.
31. GSK, GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control – the MUSCA study (200862, MUSCA). 2016 13.12.2016.
32. GSK, GlaxoSmithKline. MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Clinical Study Report, MENSA). 2015 31.03.2015.
33. EC, European Commission. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision C(2015)8807(final) for “Nucala - mepolizumab”, a medicinal product for human use (Test with EEA relevance). 2018 27.08.2018.
34. Oetjen E; Steinfelder H. Nebennierenrindenhormone. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (Elfte Ausgabe): Elsevier; 2013. p. 631-52.
35. Orion, Orion Pharma. Fachinformation Beclomet Easyhaler 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014415>.
36. MEDA, MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Novopulmon® 200 Mikrogramm Novolizer® Novopulmon® 400 Mikrogramm Novolizer® 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020199>.

37. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Flutide® Diskus® 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007578>.

38. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015000>.

39. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021197>.

40. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Oxis® Turbohaler® 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2016 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000916>.

41. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Oxis® Turbohaler® 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2016 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000913>.

42. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004526>.

43. Ducharme FM; Chroinin MN; Greenstone I; Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2010; (5): CD005535.

44. Peters SP; Bleecker ER; Canonica GW; Park YB; Ramirez R; Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. New England Journal of Medicine. 2016; 375(9): 850-60.

45. Stempel DA; Raphiou IH; Kral KM; Yeakey AM; Emmett AH; Prazma CM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. New England Journal of Medicine. 2016; 374(19): 1822-30.

46. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Viani Diskus 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005172>.

47. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006746>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

48. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiriva® Respimat® 2018 31.07.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010518>.

49. BI, Boehringer Ingelheim. Asthma: Spiriva® Respimat® erhält Indikationserweiterung für Kinder ab 6 Jahren* 2018 23.08.2018. Available from: <https://www.boehringer-ingelheim.de/print/147519>.

50. Merck, Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten 2017 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000524>.

51. Merck, Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® H Tabletten 2017 17.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000525>.

52. Novartis, Novartis Pharma. Fachinformation Xolair® 75 mg Injektionslösung 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015114>.

53. Novartis. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung 2018 18.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011781>.

54. MSD, MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation SINGULAIR® 2016 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002942>.

55. Mundipharma. Fachinformation Uniphyllin® 300/400/600 mg 2013 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002202>.

56. Takeda. Fachinformation Aminophyllin® 125 mg 2015 30.11.2015. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002490>.

57. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Berotec® N 100 µg Dosier-Aerosol 2015 11.04.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005989>.

58. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Aerodur® Turbohaler® 2015 30.11.2015. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003312>.

59. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Sultanol® Dosier Aerosol 2013 30.11.2015. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001150>.

60. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Atrovent® N Dosier-Aerosol 2016 11.04.2018.
Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005562>.

61. EMA, European Medicines Agency. Fachinformation Nucala (nach Indikationserweiterung) (Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2018 30.07.2018.