

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.08.2019

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	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

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	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	19

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathogenese von schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	9
Abbildung 2: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege.....	11

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire – 5 Question Version
AD	Atopische Dermatitis
ADCC	antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (<i>antibody-dependent cellmediated cytotoxicity</i>)
AM RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CCL	CC-Chemokin-Ligand
CXCL	CXC-Chemokin-Ligand
DC	Dendritische Zelle (<i>Dendritic Cell</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
ICS	Inhalatives Kortikosteroid (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
IFN- γ	Interferon γ
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-13R α	IL-13-Rezeptor α
IL-4R α	IL-4-Rezeptor α
ILC2	Lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems vom Typ-2 (<i>Type 2 innate lymphoid cells</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
K16	Keratin 16
LABA	Langwirksame Beta ₂ -Sympathomimetika (<i>Long-Acting β2-Agonist</i>)
LAMA	Langwirksame Anticholinergika (<i>Long Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LTRA	Leukotrienrezeptor Antagonist (<i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
NFAT	Nuclear Factor of Activated T-cells
NF- κ B	Nuclear Factor- κ B
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
OCS	orales (systemisches) Kortikosteroid (<i>Oral Corticosteroid</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (<i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i>)
TCR	T-Zell Rezeptor (<i>T cell receptor</i>)
Th1-Zellen	Typ-1-T-Helferzellen
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
TSLP	Thymisches Stromalymphopoietin (<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>)
TYK2	Tyrosin-Kinase 2
γ C	gemeinsame Gamma Kette (<i>Common Gamma Chain</i>)

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:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05*
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code * bisheriger ATC Code, Indikation atopische Dermatitis	

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
12727279	EU/1/17/1229/006	300 mg	2 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem
12727291	EU/1/17/1229/008	300 mg	6 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem (3 Packungen mit je 2)
14350117	EU/1/17/1229/010	200 mg	2 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem
14350123	EU/1/17/1229/012	200 mg	6 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem (3 Packungen mit je 2)

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.

Dupixent® (Dupilumab) ist zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Ein weiteres, bereits zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab ist die Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Als erstem Antikörper in dem Indikationsgebiet AD wurde Dupilumab am 26.09.2017 die Zulassung in Europa erteilt. Am 01.08.2019 wurde außerdem die Zulassung für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, erweitert.

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin (IL)-4 und IL-13 hemmt. Durch die Blockade der IL-4-Rezeptor-alpha-Kette wird sowohl der IL-4-Signalweg über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α / γ c) als auch der IL-4-/IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α / IL-13R α) durch Dupilumab gehemmt [1-3]. IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis und Asthma. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab kommt es bei diesen Patienten zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation [3-5].

Zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen bei Asthma

Die Atemwege stellen eine Grenzfläche des menschlichen Organismus zu seiner Umwelt dar. Neben der lebenswichtigen Funktion des Gasaustausches hat das Lungenepithel außerdem die Aufgabe, den Organismus vor einer Vielzahl äußerer Einflüsse zu schützen. Die Schleimhaut der Lunge besteht aus einem Flimmerepithel und ist mit Epithelzellen mit beweglichen Zilien und schleimproduzierenden Becherzellen ausgestattet. Durch die Bewegung der Zilien werden die im Schleim gebundenen Schadstoffe aus der Lunge heraustransportiert. Ist die Funktion des Lungenepithels gestört, etwa durch entzündliche Vorgänge in der Lunge, entsteht ein Hustenreiz, der den Abtransport der Schadstoffe, sowie des gebildeten Sputums übernehmen soll.

Asthma ist eine chronische, systemisch immunvermittelte Erkrankung der Atemwege, der eine dauerhafte Entzündung der Atemwege zugrunde liegt und die mit Luftnot, Brustenge, Giemen und/oder Husten sowie mit einer bronchialen Hyperreagibilität einhergeht [6]. Dabei kommt es zur verstärkten Infiltration von Immunzellen in die entzündeten Gewebe, vermehrter Sputumproduktion und Hypertrophie der bronchialen glatten Muskulatur [7, 8]. Durch die chronische Entzündung und damit einhergehende Gewebsschädigung kommt es zu einer erhöhten Permeabilität des Epithels und Beeinträchtigungen der Barrierefunktion, was den Eintritt von Antigenen und/oder Allergenen weiter begünstigt und so die Erkrankung verstärkt [9, 10].

Asthma gilt als eine heterogene Erkrankung, der viele verschiedene pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen können. So spielen komplexe, inflammatorische Signale zwischen dem Lungenepithel, den lungenansässigen sowie den lungeninfiltrierenden Immunzellen und deren Signalmolekülen, wie Interleukine und Chemokine, neben der genetischen Prädisposition und äußerer Einflussfaktoren, eine entscheidende Rolle [11].

Klassischerweise wird die Erkrankung in allergisches (extrinsisches) und nicht-allergisches (intrinsisches) Asthma eingeteilt. Allergisches Asthma ist häufig mit dem Auftreten anderer allergischer oder atopischer Erkrankungen assoziiert, wobei saisonale Verlaufsformen von ganzjährigen Verlaufsformen abgegrenzt werden. Nicht-allergisches Asthma kann u.a. durch Infektionen der Atemwege getriggert werden. Zudem kann eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) bestehen [8]. Neben dieser klassischen Einteilung werden in den letzten Jahren weitere Asthmaformen diskutiert und zusätzliche Phänotypen ergänzt. Insbesondere bei der Indikationsstellung spielt die phänotypische Ausprägung der Erkrankung eine zunehmende Rolle, da sich daraus konkrete Konsequenzen für die Auswahl der Therapie ergeben können [6-8, 12].

Beim sogenannten „Type-2-high“ Asthma liegt der Erkrankung eine Typ-2-Inflammation zugrunde [6, 7, 13]. Die überwiegende Mehrzahl der asthmatischen Endzündungen ist von einer Typ-2-Immunreaktion geprägt. Typ-2-Signalmoleküle können sowohl von Zellen des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems produziert bzw. erkannt werden [14, 15]. Insbesondere sind hier die Typ-2-Helferzellen (Th2 Zellen), aber auch lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems vom Typ-2 (ILC2-Zellen), dendritische Zellen, eosinophile

Granulozyten und Mastzellen zu nennen (s. Abbildung 1). Als Kriterien zur Einstufung eines Asthmas mit zugrundeliegender Typ-2-Inflammation werden die Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut und/oder Sputum, das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO), sowie der Allergenstatus (spezifisches IgE und Gesamt-IgE) herangezogen [12].

Bei einer stark ausgeprägten eosinophilen Komponente wird auch von eosinophilem Asthma gesprochen. Bei Patienten mit eosinophilem Asthma liegen stark erhöhte Werte von eosinophilen Zellen im Sputum und/oder im Differenzialblut vor.

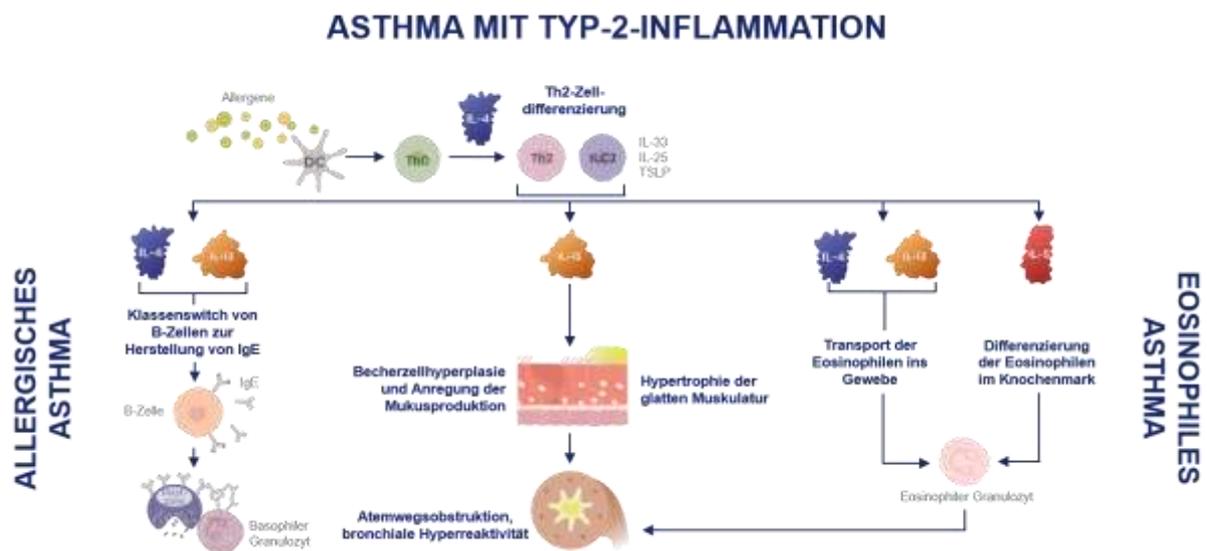


Abbildung 1: Pathogenese von schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation
DC: dendritische Zelle (dendritic cell); Ig: Immunglobulin; IL: Interleukin; ILC: innate lymphoid cell; Th: T-Helferzelle (modifiziert nach [4, 16]).

Typische Typ-2-Signalmoleküle sind IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 [17]. IL-4 und IL-13 sind proinflammatorische Zytokine und verstärken die Typ-2-Entzündungsreaktion. IL-4 bewirkt in einem positiven Feedback-Mechanismus, durch Bindung an IL-4-Rezeptoren auf der Oberfläche von Th0-Zellen, eine verstärkte Th2-Zell-Produktion. Die Bindung von IL-4 an Th2-Zellen erhöht die Th2-Zell-Aktivität und damit wiederum die Expression von weiterem IL-4 und IL-13 [18, 19]. Gleichzeitig inhibiert IL-4 die Expression von antagonistisch und antiinflammatorisch wirkenden Zytokinen wie IL-10 [20].

IL-4 und IL-13 beeinflussen außerdem die Antikörperproduktion. Es konnte gezeigt werden, dass die beiden Zytokine den Klassenswitch (Isotyp-Switch) bei B-Zellen, und damit die IgE-Produktion induzieren [21-23]. Darüber hinaus spielt IgE-vermittelte Mastzell- und Basophilenaktivierung, insbesondere bei allergischem Asthma, eine zentrale Rolle [24].

Insbesondere IL-13 ist außerdem am entzündungsbedingten Gewebsumbau beteiligt und führt zu einer Becherzellhyperplasie und erhöhter Mukusproduktion [25-30]. Zu den Wirkungen von

IL-13 gehören außerdem eine Verdickung des Gewebes sowie eine Hypertrophie der glatten Muskulatur, die ein verändertes Kontraktionsverhalten der Atemwegsmuskulatur zur Folge hat [31-34].

Während das Zytokin IL-5 zu einer Differenzierung der Eosinophilen im Knochenmark führt und deren Überleben beeinflusst, sorgen IL-4 und IL-13 für den Transport von Eosinophilen in Gewebe, z.B. ins Lungengewebe. Damit spielen sowohl IL-5, als auch IL-4 und IL-13 eine entscheidende Rolle bei eosinophilem Asthma [16, 35]. Außerdem fördert IL-13 die NO-Synthase-Aktivität (iNOS; inducible nitric oxide synthase) und somit die Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion direkt in der Bronchialschleimhaut. Dies führt zu erhöhten Werten an ausgeatmetem NO, bzw. FeNO [36]. Erhöhtes FeNO ist daher ein Hinweis auf eine Typ-2-Inflammation mit Beteiligung von IL-4 und IL-13.

Die dauerhafte Einnahme von Kortikosteroiden in hoher Dosierung erschwert die Diagnose für Asthma mit Typ-2-Inflammation, da Kortikosteroide klassische Marker der Typ-2-Inflammation, wie die Eosinophilenanzahl oder FeNO beeinflussen können [37]. Die durch OCS-Einnahme ausgelöste Veränderung der Eosinophilenzahl im Blut korreliert dabei nicht immer mit den Veränderungen des FeNO-Wertes [38]. Insbesondere bei Patienten mit einer dauerhaften Einnahme von oralen Kortikosteroiden kann eine Typ-2-Inflammation daher auch maskiert vorliegen und nicht direkt über die derzeit bekannten Marker der Typ-2-Inflammation diagnostiziert werden.

Wirkmechanismus von Dupilumab bei Asthma

Die hohe Expression von IL-4 und IL-13 nimmt eine zentrale Stellung im Typ-2-Pathomechanismus sowohl von allergischem als auch eosinophilem Asthma ein (s. Abbildung 1). Damit kommen diese Zytokine bzw. ihre Rezeptoren als mögliche Angriffsziele bei der Behandlung von Asthma mit Typ-2-Inflammation in Frage. Dupilumab ist ein humaner Antikörper, der der Signaltransduktionsaktivität von IL-4 und IL-13 entgegenwirkt und somit genau diesen zentralen Mechanismus direkt beeinflusst.

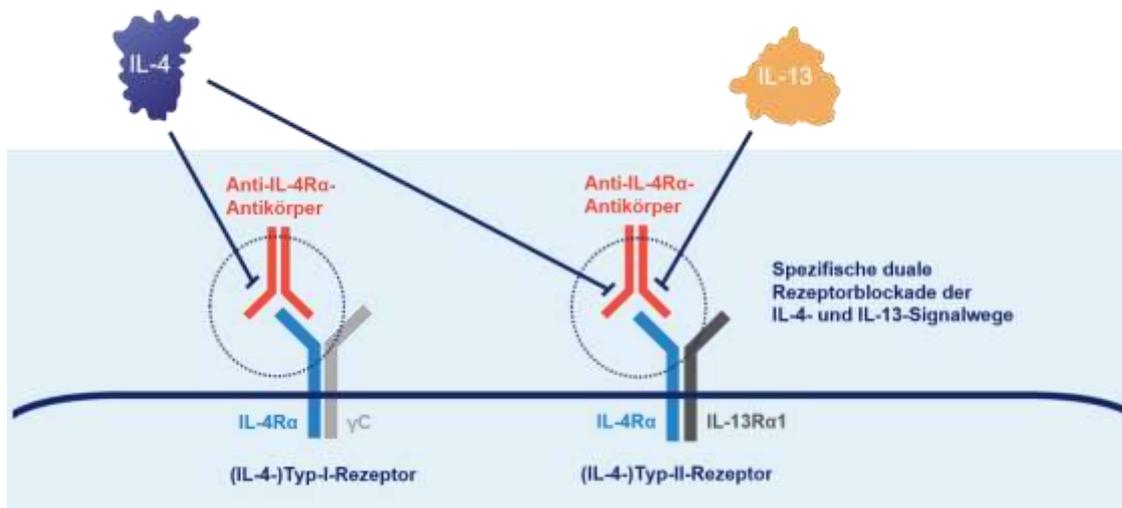


Abbildung 2: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege.

γ C: Common Gamma Chain, IL: Interleukin, IL-4R α : IL-4-Rezeptor α , IL-13R α 1: IL-13-Rezeptor α 1; (modifiziert nach [35]).

Dupilumab bindet spezifisch an die IL-4-Rezeptor alpha (IL-4R α) Untereinheit (s. Abbildung 2). Diese ist Bestandteil sowohl des IL-4-Rezeptors (Typ-I-IL-4-Rezeptor), als auch des IL-4/IL-13-Rezeptors (Typ-II-IL-4-Rezeptor). Damit inhibiert Dupilumab sowohl IL-4-, als auch IL-13 vermittelte Signaltransduktionsvorgänge und beeinflusst damit nicht nur die IgE-Produktion, sondern auch den Transport eosinophiler Granulozyten in Gewebe wie das Atemwegsgewebe direkt. Außerdem reduziert Dupilumab Typ-2-assoziierte Biomarker und Signalmoleküle, wie u.a. FeNO, IgE, CCL17, CCL27 und Periostin [39-43]. In präklinischen und klinischen Studien konnte die Wirksamkeit einer IL-4R α -Blockade durch die Behandlung mit Dupilumab gezeigt werden.

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.

Bei der Behandlung von Asthmapatienten wird zwischen Bedarfstherapie zur Linderung von akut auftretenden Symptomen, Erhaltungstherapie zur präventiven Symptomvermeidung und Notfalltherapie, die z.B. bei akuten, lebensbedrohlichen Exazerbationen eingesetzt wird, unterschieden. Dupilumab wird eingesetzt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Ziel der Erhaltungstherapie bei Asthma ist neben der Linderung von Symptomen insbesondere das Erreichen und der Erhalt

einer Asthmakontrolle bei möglichst geringen unerwünschten Nebenwirkungen. Dabei kann unterschieden werden zwischen Arzneimitteln mit bronchodilatatorischer Wirkung, die eingesetzt werden, um die Atemwege zu erweitern, und Arzneimitteln mit anti-inflammatorischer Wirkung, die verwendet werden, um die Entzündung zu kontrollieren.

Zu den zur Erhaltungstherapie bei Asthma in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen mit bronchodilatatorischer Wirkung zählen die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA), das inhalative Anticholinergikum Tiotropium, sowie das Xanthinderivat Theophyllin. Zu den anti-inflammatorisch wirkenden Arzneimitteln zählen die inhalativen und systemischen Kortikosteroide (ICS und OCS), die Leukotrienrezeptor Antagonisten (LTRA), der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab sowie die Anti-IL-5-, bzw. Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper (Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab).

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der zur Behandlung von Asthma zugelassenen Wirkstoffe dargestellt.

Langwirksame Beta₂-Sympathomimetika (LABA)

Hauptwirkung der LABA ist die Relaxation der Bronchialmuskulatur und damit die Bronchodilatation. Durch selektive Aktivierung des β_2 -adrenergen Rezeptors wird die glatte Muskulatur der Atemwege entspannt, sowie die Freisetzung der pro-inflammatorischen Signalstoffe Histamin und Leukotrien gehemmt. LABA wirken dabei jedoch nicht primär entzündungshemmend, weshalb sie immer mit einer anti-entzündlichen Therapie kombiniert werden.

In Deutschland zugelassene LABA sind Formoterol, Salmeterol, Bambuterol, Vilanterol und Clenbuterol [44, 45, 46, 47]. Clenbuterol ist außerdem auch in Kombination mit Ambroxol, einem schleimlösenden Wirkstoff, zur oralen Einnahme zugelassen [48, 49].

Inhalative Anticholinergika

Von den inhalativen langwirksamen Anticholinergika (LAMA) ist lediglich Tiotropium (Spiriva Respimat[®]) als Add-on-Therapie in der Indikation Asthma zugelassen. Tiotropium ist ein langwirksamer, spezifischer Muskarinrezeptor-Antagonist. In den Atemwegen bindet Tiotropium kompetitiv und antagonistisch reversibel an den M₃-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur und antagonisiert dort die cholinerge (bronchokonstriktive) Wirkung von Acetylcholin, was zu einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führt [50].

Da Tiotropium lediglich eine bronchodilatatorische Wirkung aufweist, wird es ausschließlich in Kombination mit anti-inflammatorischen inhalativen Kortikosteroiden (ICS) eingesetzt. Laut Fachinformation ist Tiotropium zugelassen als zusätzlicher, dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei Asthma-Patienten ab 6 Jahren, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden ($\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und lang wirksamen Beta₂-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben [50].

Xanthine

Theophyllin (Theophyllin retard-ratiopharm®) ist der einzige Vertreter der Xanthine, der im Anwendungsgebiet Asthma zugelassen ist [51]. Der Wirkmechanismus von Theophyllin ist bisher noch nicht vollständig bekannt, umfasst jedoch sowohl einen Einfluss auf das respiratorische System als auch eine extrapulmonale Wirkung. Zu den bekannten Wirkungen auf das respiratorische System gehören eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und der Pulmonalgefäße, Verbesserung der mukoziliären Clearance, Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen, Abschwächung der provozierten Bronchokonstriktion, Abschwächung der asthmatischen Sofort- und Spätreaktion und Verstärkung der Zwerchfellkontraktion. 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, Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren (Prostaglandin-Antagonismus), Induktion von Apoptose sowie eine Translokation von intrazellulärem Kalzium. Es wird empfohlen, bei einer Dauertherapie Theophyllin mit anderen bronchodilatatorischen und antiinflammatorischen Arzneimitteln zu kombinieren. Bei Kindern soll Theophyllin nicht als Mittel erster Wahl angewendet werden [8].

Inhalative Kortikosteroide (ICS)

ICS wirken entzündungshemmend und sind das Mittel der Wahl zur anti-inflammatorischen Erhaltungstherapie. Durch die Aktivierung der Transkription von kortikosteroidsensitiven Genen wird die Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren verhindert. Dadurch wird unter anderem die Funktion und Migration von pro-inflammatorischen Zellen beeinflusst. Durch die inhalative Einnahme wird zielgerichtet das Lungenepithel mit Kortikosteroiden behandelt, wodurch eine weitestgehend bronchoselektive Wirkung erreicht wird. Die in Deutschland zugelassenen ICS sind Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason [52-56].

Zusätzlich sind eine Reihe von Fix-Kombinationspräparaten, die ein anti-inflammatorisches ICS und ein bronchodilatatorisches LABA enthalten, zur Therapie zugelassen. Diese sind Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Salmeterol, Fluticason/Formoterol und Fluticason/Vilanterol [57-60].

Systemische Kortikosteroide (OCS)

Systemische Kortikosteroide wie Prednison (bspw. Prednison acris®) und Prednisolon (bspw. Decortin H®) beeinflussen dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Die Wirkung von OCS 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 [61, 62]. In höheren Dosen wird die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und

Leukotrienen gehemmt. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

Die Therapie mit OCS birgt ein erhebliches Risiko an schweren und anhaltenden Nebenwirkungen. Daher wird ein Therapieversuch mit OCS als letztes verfügbares Mittel gesehen und erst dann empfohlen, wenn die Asthmakontrolle trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend bleibt. OCS sind lediglich in der niedrigst-möglichen Dosis einzusetzen [8]. Bei Kindern und Jugendlichen wird eine längerfristige Gabe von OCS aufgrund des erhöhten Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen nicht empfohlen und ist nur in begründeten Fällen vertretbar [7, 8].

Leukotrienrezeptor Antagonisten (LTRA)

Der einzige Vertreter der LTRA, der bei leichtem bis mittelschwerem Asthma eingesetzt werden kann, ist Montelukast (Singulair®) [63]. Die entzündungshemmende Wirkung wird durch die antagonistische Beeinflussung des Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptorsubtyps CysLT₁ vermittelt. Bei Cysteinyl-Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) handelt es sich um entzündungsfördernde Eikosanoide, die u. a. von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzt werden. Diese asthmabegünstigenden Mediatoren binden an die in den Atemwegen vorhandenen Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) und bewirken dort eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten.

Montelukast wird eingesetzt bei Patienten ab 6 Monaten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β -Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann [63]. Montelukast wird demnach als nachrangige Therapieoption gesehen [6, 8].

Monoklonale Antikörper

Derzeit sind neben Dupilumab vier monoklonale Antikörper zur Behandlung von Asthma zugelassen. Dabei sind alle als Add-on-Erhaltungstherapie, zusätzlich zu einer schon bestehenden Therapie, anzuwenden.

Omalizumab (Xolair®): Der humanisierte, rekombinante monoklonale Antikörper bindet an IgE und verhindert damit die Bindung von IgE an den Fc ϵ RI (hochaffiner IgE-Rezeptor) auf Basophilen und Mastzellen. Dadurch wird die Menge an freiem IgE reduziert, die zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. Die Behandlung mit Omalizumab führt außerdem zu einer Herabregulation der Fc ϵ RI Rezeptordichte auf Basophilen [64].

Omalizumab wird eingesetzt als Add-on-Erhaltungstherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma, die einen positiven Hauttest oder in vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV₁ < 80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages

oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hochdosierten ICS und LABA mehrfach schwere Asthma-Exazerbationen hatten [64].

Mepolizumab (Nucala®): Der humanisierte monoklonale Antikörper (IgG1, κ) bindet mit hoher Affinität und Spezifität an humanes IL-5. IL-5 ist ein wichtiges Zytokin für Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von humanen Eosinophilen. Mepolizumab bindet lösliches IL-5 und verhindert damit dessen Bindung an die alpha-Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes auf der Zelloberfläche von Eosinophilen. Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen wird vermindert [65].

Mepolizumab wird eingesetzt als Add-on-Erhaltungstherapie bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten [65].

Reslizumab (Cinqaero®): Reslizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG4, κ), der ebenfalls gegen das humane IL-5 gerichtet ist. Reslizumab bindet spezifisch an IL-5 und stört die Bindung von IL-5 an dessen Zelloberflächenrezeptor. IL-5 ist ein wichtiges Zytokin für Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von humanen Eosinophilen. Reslizumab bindet an humanes IL-5 und hemmt dadurch dessen biologische Funktion; somit werden die Überlebensrate und Aktivität der Eosinophilen verringert [66].

Reslizumab wird eingesetzt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist [66].

Benralizumab (Fasenra®): ist ein anti-eosinophiler, humanisierter, afucosylierter, monoklonaler Antikörper (IgG1, κ). Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die alpha-Untereinheit des humanen IL-5-Rezeptors (IL-5R α). Der IL-5-Rezeptor wird spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert. Das Fehlen von Fucose im Fc-Bereich von Benralizumab führt zu einer hohen Affinität von Benralizumab zu Fc γ RIII-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen, wie z. B. natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Dies führt durch eine verstärkte, antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) zur Apoptose von Eosinophilen und Basophilen, wodurch die eosinophile Entzündung reduziert wird [67].

Benralizumab wird eingesetzt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist [67].

Abgrenzung von Dupilumab zu anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen

Dupilumab ist zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei Patienten mit schwerem Asthma. Dementsprechend sind zur Abgrenzung von Dupilumab insbesondere diejenigen Arzneimittel relevant, die ebenfalls als Add-on-Therapie angewendet werden. Diese sind Tiotropium, anti-IgE-Antikörper, Anti-IL-5- bzw. Anti-IL-5-Rezeptor Antikörper, sowie OCS.

Abgrenzung gegenüber Tiotropium

Die Dupilumab-Therapie richtet sich gezielt gegen die Typ-2-inflammatorische Komponente und bekämpft damit die Ursache der entzündlichen Reaktion. Durch die verminderte Signaltransduktion der zentralen Interleukine IL-4 und IL-13 ist die Wirkung breit angelegt und hat sowohl einen Einfluss auf die allergischen Aspekte als auch einen Einfluss auf die eosinophile Komponente. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich damit grundsätzlich von einer Therapie mit dem bronchodilatatorisch wirkenden Tiotropium, das eine rein symptomatische Therapie darstellt.

Abgrenzung gegenüber Omalizumab

Omalizumab wird eingesetzt bei allergischem Asthma und bewirkt eine Reduktion von freiem IgE. Die Produktion von IgE durch B-Zellen ist Teil der Typ-2-Immunreaktion und die Aktivierung von Th2-Zellen ist eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung von IgE. Dupilumab vermindert durch die Hemmung der Signaltransduktion von IL-4 und IL-13 nicht nur die Th2-vermittelte Aktivierung von B-Zellen, sondern beeinflusst auch den Isotyp-Switch zu IgE. Durch diesen vorgelagerten Effekt im allergischen Entzündungsprozess beeinflusst Dupilumab direkt die Produktion von IgE. Somit kommt Dupilumab auch für die Behandlung von allergischem Asthma in Frage, wenn gleichzeitig weitere Typ-2-Biomarker erhöht sind, wie die Eosinophilen im Blut oder FeNO.

Abgrenzung gegenüber Anti-IL-5 bzw. Anti-IL-5-Rezeptor Antikörpern

Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab werden ausschließlich bei eosinophilem Asthma eingesetzt. Alle vorgenannten Wirkstoffe bewirken eine Reduktion von Eosinophilen am Ende der Signalkaskade. Bei der Typ-2-Immunreaktion kommt es zunächst zu einer verstärkten Produktion und Aktivierung von Th2- bzw. ILC2-Zellen, was wiederum zu einer erhöhten Produktion von Eosinophilen führt. Dupilumab blockiert die IL-4- und IL-13-Signaltransduktion und beeinflusst dadurch gezielt die Typ-2-Immunreaktion. Im Unterschied zu den Anti-IL-5 bzw. Anti-IL-5-Rezeptor Antikörpern, die die Produktion und das Überleben der Eosinophilen beeinflussen, verhindert Dupilumab dabei direkt den Transport von Eosinophilen in das entzündete Gewebe wie auch das Lungengewebe.

Abgrenzung gegenüber OCS

OCS wirken stark immunsuppressiv und haben eine breite systemische Wirkung. Bei schwerem Asthma kann durch diese intensive Immunsuppression eine gute Kontrolle erreicht werden. Zu den damit einhergehenden, teilweise schwerwiegenden, Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen zählen jedoch u.a. Osteoporose, Katarakte, Pneumonien, Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Depression, Gewichtszunahme und das Cushing Syndrom (Symptome u.a. Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Plethora) sowie bei Kindern und Jugendlichen eine Wachstumsverzögerung [68, 69]. Laut aktuellen Leitlinien soll daher die OCS-Behandlung lediglich dann in Erwägung gezogen werden, wenn alle anderen Therapieoptionen erschöpft sind, ohne eine ausreichende Asthmakontrolle zu erreichen [6-8].

Fazit

Während Anti-IgE-Antikörper lediglich die allergische Komponente und Anti-IL-5- bzw. Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper lediglich die eosinophile Komponente ansteuern, greift die Therapie mit Dupilumab in die übergeordneten Prozesse beider Asthmaformen ein und unterbindet die zugrundeliegende Typ-2-Inflammation. Dupilumab ist daher sowohl für Patienten mit eosinophilem Asthma als auch für Patienten mit allergischem Asthma und gleichzeitig erhöhten Eosinophilen bzw. FeNO-Werten (sogenannte Mischformen) geeignet. Daneben gibt es Patienten, die weder dem rein eosinophilen Asthma (erhöhte Eosinophile), noch dem allergischen Asthma (erhöhte IgE-Konzentration) zugeordnet werden können und trotzdem ein Typ-2-vermitteltes Asthma aufweisen, welches sich durch erhöhte FeNO-Werte bemerkbar machen kann. Für diese Patienten ist Dupilumab die einzig verfügbare Antikörpertherapie.

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 Dokuments 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
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (siehe Abschnitt 5.1), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifisierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/μl sowie FeNO Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.</p>	nein	06.05.2019	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entstammen der aktuellen Fachinformation zu Dupixent[®] mit dem Stand Mai 2019 [1, 2].

Die Zulassungserweiterung von Dupixent[®] in Europa für das o.g. Anwendungsgebiet erfolgte im Rahmen eines zentralen Line Extension-Verfahrens. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Dupixent[®] im o.g. Anwendungsgebiet wurde am 06.05.2019 erteilt.

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
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen*, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen*, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	01.08.2019
*Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“	

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.

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu Dupixent[®] mit dem Stand August 2019 entnommen [1, 2].

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 administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation zu Dupixent[®] sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Informationen zum Wirkmechanismus von Dupixent® wurden den jeweiligen Fachinformationen sowie den identifizierten Publikationen einer ergänzenden Handsuche entnommen.

Alle verwendeten Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

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. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Dougherty RH, Fahy JV (2009): Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*; 39(2):193-202.
4. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AC, Inoue H, Korom S, et al. (2017): Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*; 47(2):161-75.
5. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017): Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*; 13(5):425-37.
6. Global Initiative For Asthma (2019): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2019. [Zugriff: 10.07.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
7. Buhl R, Bais R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF. [Zugriff: 29.11.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 3. Auflage. Version 1 2018. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.
9. Holgate ST (2008): The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int*; 57(1):1-10.
10. Georas SN, Rezaee F (2014): Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 134(3):509-20.
11. Israel E, Reddel HK (2017): Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*; 377(10):965-76.
12. Global Initiative For Asthma (2019): Difficult-To-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients - A GINA Pocket Guide For Health Professionals; V2.0 April 2019. [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.
13. Wenzel SE (2006): Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*; 368(9537):804-13.
14. Fahy JV (2015): Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many. *Nature reviews Immunology*; 15(1):57-65.

15. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. (2009): T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; 180(5):388-95.
16. Hammad H, Lambrecht BN (2008): Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nature reviews Immunology*; 8(3):193-204.
17. Wynn TA (2015): Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*; 15
18. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
19. Wills-Karp M, Finkelman FD (2008): Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Science signaling*; 1(51):pe55.
20. Kaesler S, Volz T, Skabytska Y, Köberle M, Hein U, Chen KM, et al. (2014): Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 134(1):92-9.
21. Defrance T, Carayon P, Billian G, Guillemot JC, Minty A, Caput D, et al. (1994): Interleukin 13 is a B cell stimulating factor. *The Journal of experimental medicine*; 179(1):135-43.
22. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Bonnefoy JY, Spits H, et al. (1988): IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 85(18):6880-4.
23. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. (1993): Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 90(8):3730-4.
24. Galli SJ, Tsai M (2012): IgE and mast cells in allergic disease. *Nature medicine*; 18(5):693-704.
25. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. (1999): Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *The Journal of clinical investigation*; 103(6):779-88.
26. Brusselle G, Kips J, Joos G, Bluethmann H, Pauwels R (1995): Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology*; 12(3):254-9.
27. Gangwar RS, Friedman S, Seaf M, Levi-Schaffer F (2016): Mast cells and eosinophils in allergy: Close friends or just neighbors. *European journal of pharmacology*; 778:77-83.
28. Hall IP (2000): Second messengers, ion channels and pharmacology of airway smooth muscle. *The European respiratory journal*; 15(6):1120-7.
29. Tomlinson KL, Davies GC, Sutton DJ, Palframan RT (2010): Neutralisation of interleukin-13 in mice prevents airway pathology caused by chronic exposure to house dust mite. *PloS one*; 5(10):e13136.
30. Venkayya R, Lam M, Willkom M, Grünig G, Corry DB, Erle DJ (2002): The Th2 lymphocyte products IL-4 and IL-13 rapidly induce airway hyperresponsiveness through direct effects on resident airway cells. *American journal of respiratory cell and molecular biology*; 26(2):202-8.

31. Elliot JG, Jones RL, Abramson MJ, Green FH, Mauad T, McKay KO, et al. (2015): Distribution of airway smooth muscle remodelling in asthma: relation to airway inflammation. *Respirology*; 20(1):66-72.
32. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M (2017): Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res*; 367(3):551-69.
33. Firszt R, Francisco D, Church TD, Thomas JM, Ingram JL, Kraft M (2014): Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor-beta1 in airway fibroblasts in asthma. *The European respiratory journal*; 43(2):464-73.
34. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ (2007): Asthma therapy and airway remodeling. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 120(5):997-1009.
35. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 15(1):35-50.
36. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, Hu H, Zhao J, Balzar S, et al. (2008): IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clinical and experimental allergy*; 38(6):936-46.
37. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC (2000): Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax*; 55(3):232-4.
38. Oishi K, Hirano T, Suetake R, Ohata S, Yamaji Y, Ito K, et al. (2017): A trial of oral corticosteroids for persistent systemic and airway inflammation in severe asthma. *Immun Inflamm Dis*; 5(3):261-4.
39. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. (2018): Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*; 378(26):2486-96.
40. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. (2018): Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*; 378(26):2475-85.
41. Swanson BN, Teper A, Hamilton JD, Zhang B, Staudinger H, Tian N, et al. (2016): Dupilumab Suppresses Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Biomarkers of Type 2 Inflammation in Adult Patients with Persistent Uncontrolled Asthma Despite Use of Medium-to-High Dose Inhaled Corticosteroids Plus Long-Acting Beta-Agonists (ICS/LABAs). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 137(2):AB190.
42. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. (2016): Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*; 388(10039):31-44.
43. Wenzel SE, Pavord I, Zhang B, Maroni J, Rowe P, Hamilton JD, et al. (2018): Type 2 Biomarkers Associated with Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-To-Severe Asthma Enrolled in the Phase 3 Study LIBERTY ASTHMA QUEST. In: C101 ASTHMA CLINICAL AND MECHANISTIC STUDIES. A5949-A.
44. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2004): Formatris® 6/12 Mikrogramm Novolizer; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 13.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

45. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1995): Serevent Dosier-Aerosol; Serevent Diskus; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 07.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Astra Zeneca GmbH (1991): Bambec; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 09.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Boehringer Ingelheim Pharmaa GmbH & Co. KG (1988): Spiropent 0,02 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2014. [Zugriff: 09.11.2017]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de>.
48. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1984): Spasmo-Mucosolvan® Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 09.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1984): Spasmo-Mucosolvan® Saft; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 09.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Boehringer Ingelheim International GmbH (2007): Spiriva® Respimat®; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Ratiopharm GmbH (2004): Theophyllin retard-ratiopharm® 125 mg/- 250 mg/-375 mg/- 500 mg Retardkapseln; Fachinformation. Stand: April 2014. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de>.
52. TEVA GmbH (2002): Ventolair® 250 µg Dosieraerol; Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 14.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Orion Corporation (2002): Budesonid Easyhaler; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 13.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Astra Zeneca GmbH (2005): Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm; Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 13.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1997): Flutide 125 µg/Flutide forte 250 µg; Dosier-Aerosol; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 07.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. MSD Sharp & Dohme GmbH (2002): ASMANEX® Twisthaler®; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 13.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Orion Corporation (2016): Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation; Fachinformation. Stand: Dezember 2017 [Zugriff: 13.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Mundipharma GmbH (2012): Flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 07.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
59. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2001): Viani Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Suspension; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 07.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. Ltd. G (2013): Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/ 22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Dezember 2018 [Zugriff: 07.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. Merck Serono GmbH (1989): Decortin® Tabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

62. Merck Serono GmbH (1989): Decortin H® Tabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
63. MSD Sharp & Dohme GmbH (1998): Singulair®; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 07.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
64. Ltd. NE (2005): Xolair® 75 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
65. Ltd. GTS (2015): Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 07.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
66. B.V. T (2016): Cinqaero 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
67. Astra Zeneca AB (2018): Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
68. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. (2015): Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 136(6):1488-95.
69. Aljebab F, Choonara I, Conroy S (2017): Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PloS one*; 12(1):e0170259.