

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezepelumab (Tezspire®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Tezepelumab.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiebolag
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (<i>Fraction Expiratory Nitric Oxide</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
Ig	Immunglobulin
IgG2λ	Humaner monoklonaler Antikörper
IL	Interleukin
ILC2	angeborene lymphoide Zelle Typ 2 (<i>Innate Lymphoid Cell 2</i>)
inkl.	inklusive
LAMA	langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LABA	langwirksamer Beta-Agonist (<i>Long-Acting β_2-Agonist</i>)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist (<i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OCS	orales Kortikosteroid (<i>Oral Corticosteroid</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
T _H	T-Helferzellen
TSLP	Thymisches stromales Lymphopoietin (<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>)
z.B.	zum Beispiel

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:	Tezepelumab
Handelsname:	Tezspire®
ATC-Code:	R03DX11
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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
17882079	EU/1/22/1677/001	210 mg	1 Fertigspritze
17882091 ^a	EU/1/22/1677/001	210 mg	1 Fertigspritze
a: Bei der PZN 17882091 handelt es sich um eine Musterpackung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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.

Tezepelumab (Tezspire[®]) ist angezeigt als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist [1].

Pathophysiologischer Hintergrund zu Asthma bronchiale

Bei Asthma bronchiale (kurz: Asthma) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mit einer bronchialen Hyperreagibilität (Überempfindlichkeit) verbunden ist [2]. Die bronchiale Hyperreagibilität ist ein kardinales, Asthma charakterisierendes Merkmal [3], dessen Intensität bei den Patient:innen beträchtlich variieren kann [4].

Unbehandeltes Asthma äußert sich bei den Patient:innen durch respiratorische Symptome, wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten, welche ebenfalls mit wechselnder Intensität und Häufigkeit auftreten können [2, 5, 6]. Diese Schwankungen werden durch Faktoren wie körperliche Bewegung, Allergen- oder Reizstoffbelastung, Wetterwechsel oder virale Atemwegsinfektionen verursacht [2]. Bei Patient:innen mit Asthma kann es zu episodischen Krankheitsschüben – sogenannten Exazerbationen – kommen, die eine erhebliche Belastung für die Patient:innen darstellen und sogar lebensbedrohlich sein können [2, 6]. Als Exazerbationen werden Episoden der plötzlichen Verschlimmerung der Asthma-bezogenen Symptome (z.B. Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten) bezeichnet, die eine Anpassung der bestehenden Therapien erfordern [6]. Exazerbationen gehen mit zusätzlichen Belastungen, wie Stoßbehandlungen mit hochdosierten oralen Kortikosteroiden (OCS), Aufenthalt in der Notaufnahme oder Hospitalisierungen einher [2, 7, 8].

Als heterogene Erkrankung wird Asthma anhand unterschiedlicher Phänotypen beschrieben: das allergische und das nicht-allergische Asthma [2, 5]. Allergisches Asthma geht häufig mit einer allergischen Erkrankung einher, beginnt meist im Kindesalter und ist mit einer Vorgeschichte und/oder familiären Anamnese einer allergischen Erkrankung verbunden. Die Untersuchung der ausgehusteten Absonderung der Atemwegsschleimhaut – sogenanntes Sputum – zeigt hierbei häufig Anzeichen einer eosinophilen Entzündung [2, 5]. Nicht-allergisches Asthma kann hingegen z.B. durch Atemwegsinfektionen ausgelöst werden.

Das Zellprofil dieser Patient:innen im Sputum kann neutrophil, eosinophil sein oder nur wenige Entzündungszellen aufweisen (pauci-granulozytär). Weiteren Untersuchungen zufolge werden bestimmte Zytokine (insbesondere die Interleukine (IL)-5 und IL-13) von Zellen des adaptiven (allergen-spezifische T-Helferzellen) und angeborenen Immunsystems („*innate lymphoide cells*“ (ILC2)) freigesetzt [6]. Diese beiden Phänotypen der asthmatischen Entzündung werden in der Literatur zum Oberbegriff „Typ-2“ bzw. „*Typ-2-high*“ zusammengefasst [5].

Zudem kann Asthma auch anhand des Vorliegens einer eosinophilen Atemwegsentzündung in eosinophiles und nicht-eosinophiles Asthma unterteilt werden [6, 9]. Eosinophiles Asthma wird in Abhängigkeit von der Anzahl eosinophiler Granulozyten (Eosinophile) im Blut oder Sputum der Patient:innen bestimmt [6, 9]. Nicht-eosinophiles Asthma kann weiter in neutrophile oder pauci-granulozytäre (kein Nachweis einer Granulozyten-Vermehrung) Subtypen unterteilt werden.

Bei Patient:innen mit *cough-variant* Asthma wird das Asthma erst spät oder gar nicht diagnostiziert. Bei diesen Patient:innen liegt ein chronisch trockener Husten vor. Die Ursache des *cough-variant* Asthma ist derzeit nicht geklärt [6, 9].

Das Ziel der Asthmabehandlung ist eine ganzheitliche Asthmakontrolle zu erreichen. Die Asthmakontrolle setzt sich aus den wesentlichen Komponenten einer ausreichenden Symptomkontrolle sowie einer effektiven Minimierung von asthmarelevanten Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen, zusammen. Im Rahmen der Asthmakontrolle wird zwischen kontrolliertem, teilweise kontrolliertem und unkontrolliertem Asthma unterschieden [2, 5]. Für Patient:innen mit diagnostiziertem Asthma empfiehlt die *Global Initiative for Asthma* (GINA) sowie die deutsche Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) anhand eines Stufenschemas die medizinische Herangehensweise, um eine gute Asthmakontrolle zu erreichen [2, 5] (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Bei Patient:innen mit leichtem bis mittelschwerem Asthma kann anhand des durch die GINA empfohlenen Stufenschemas in der Regel eine gute Asthmakontrolle erreicht werden. Hingegen lässt sich schweres Asthma häufig trotz der Gabe einer hochdosierten Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und zusätzlichen Erhaltungstherapien nur unzureichend kontrollieren. Diese Patient:innen leiden unter erheblichen Atemstörungen, die durch starke Atemnot, Giemen und Keuchen gekennzeichnet sind [2, 5]. Auch treten bei den Patient:innen häufiger Exazerbationen, die mit zusätzlichen Belastungen, wie Stoßbehandlungen mit hochdosierten OCS, Aufhalten in der Notaufnahme oder Hospitalisierungen einhergehen, auf.

Zur Behandlung von Asthma sind in Deutschland sowohl Wirkstoffe mit bronchodilatatorischer als auch mit anti-inflammatorischer Wirkung zugelassen. Zu den Arzneimitteln mit bronchodilatatorischer Wirkung zählen langwirksame Beta-Antagonisten (LABA), langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA; Tiotropium) sowie Theophyllin. Zu den anti-inflammatorischen Arzneimitteln gehören neben den ICS und den OCS, die Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA), der Anti-Immunglobulin(Ig)E-Antikörper Omalizumab, der Anti-IL-4-Antikörper Dupilumab sowie die Anti-IL-5-(Rezeptor)-Antikörper Benralizumab, Mepolizumab und Reslizumab [10-14]. Während Omalizumab bei der Behandlung von persistierendem allergischem Asthma eingesetzt wird, werden Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab bei der Behandlung von refraktärem bzw. unzureichend kontrolliertem schwerem eosinophilem Asthma, und Dupilumab bei der Behandlung von unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), eingesetzt [10-14]. Trotz der derzeit verfügbaren Therapieoptionen bleibt das schwere Asthma bei einigen Patient:innen unzureichend kontrolliert [15], sodass weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf, insbesondere bei Patient:innen, für die eine Therapie mit den derzeit zur Verfügung stehenden Biologika nicht indiziert ist oder die nur unzureichend auf die verfügbaren Biologikatherapien ansprechen, besteht.

Wirkmechanismus von Tezepelumab

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2 λ), der spezifisch und selektiv die Interaktion des thymischen stromalen Lymphopoietins (TSLP) mit seinem heterodimeren Rezeptor blockiert [16]. Bei Patient:innen mit Asthma ist die Expression von TSLP in den Atemwegen erhöht. Zudem korreliert das Ausmaß der TSLP-Expression mit dem Schweregrad der Erkrankung [17].

TSLP ist ein epitheliales Zytokin und zählt zu den sogenannten Alarminen, die vom Epithel der Atemwege als Reaktion auf Auslöser, wie Viren, Allergene und Schadstoffe freigesetzt werden und am Anfang der Entzündungskaskade stehen (siehe Abbildung 2-1) [16, 18, 19]. Hierdurch ist TSLP an der Steuerung der Produktion von IL-4 und IL-13 beteiligt, welche ihrerseits B-Zellen aktivieren und zur Produktion von IgE führen. Auch kommt es seitens TSLP zur Initiation der IL-5 Produktion bzw. Aufrechterhaltung dieser sowie zur Aktivierung der IL-9 Produktion, wodurch Mastzellen angeregt werden (siehe Abbildung 2-1). Es konnte gezeigt werden, dass TSLP die Wechselwirkung zwischen Mastzellen und der glatten Atemwegsmuskulatur beeinflusst [18, 20-23]. Untersuchungen zur Wechselwirkung von Mastzellen mit der glatten Atemwegsmuskulatur weisen überdies auf eine bedeutende Rolle der Mastzellen zur Ausbildung einer bronchialen Hyperreagibilität hin [23]. Mastzellen produzieren eine Vielzahl von Mediatoren, die eine direkte Konstriktion der glatten Atemwegsmuskulatur auslösen, die bronchokonstriktorische Reaktion verstärken und eine Proliferation der glatten Atemwegsmuskulatur verursachen [23].

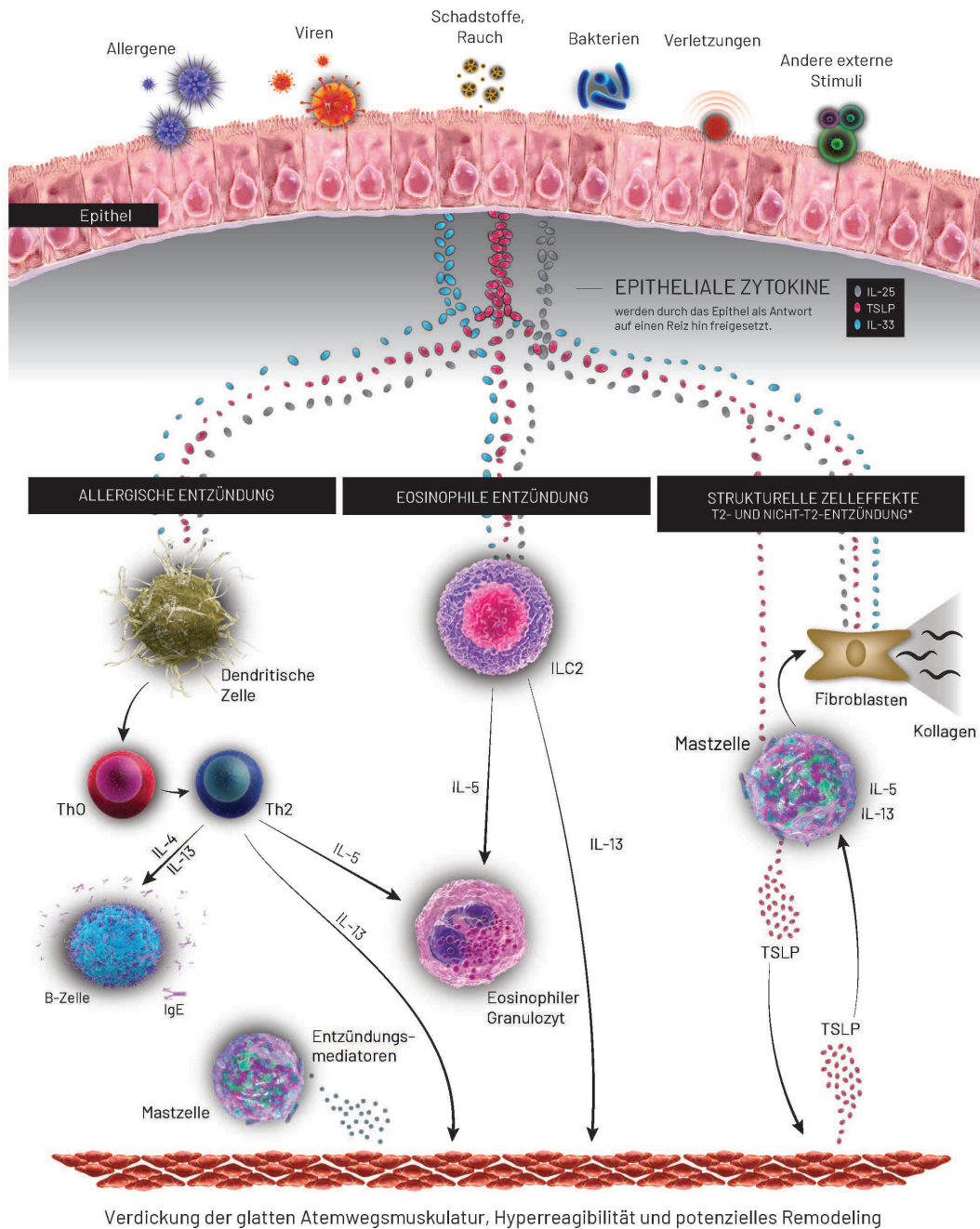
Schlussfolgernd wird ersichtlich, dass TSLP somit sowohl beim allergischen, eosinophilen als auch beim *Type-2-High* Asthma eine wichtige pathogenetische Rolle spielt (siehe Abbildung 2-1). Zudem ist TSLP in der durch T-Helferzellen (T_H)17-Zellen-vermittelten Entzündungskaskade involviert, die zur Produktion von Neutrophilen führt. Ferner fördert TSLP Strukturbildungseffekte (*Airway Modelling*) [16, 19, 24-26]. Eine Überexpression von TSLP kann somit zu einer pathologischen Inflammation führen, die wiederum zu Asthma-Exazerbationen oder Bronchokonstriktion und Hyperreagibilität der Atemwege sowie zu strukturellen Veränderungen der Atemwege führen kann [16].

Das Ausmaß der durch TSLP vermittelten Wirkungen wird durch das breite Spektrum an Zelltypen verdeutlicht, die den TSLP-Rezeptor exprimieren, darunter hämatopoetische Vorläuferzellen, Eosinophile, Basophile, Mastzellen, glatte Muskelzellen der Atemwege, angeborene lymphoide Zellen der Gruppe 2 (ILC2s), Lymphozyten, dendritische Zellen und Monozyten/Makrophagen [18].

Tezepelumab blockiert die Bindung von TSLP an seinen heterodimeren Rezeptor und hemmt dadurch die Produktion gleich mehrerer entzündlicher Zytokine und Zellen (siehe Abbildung 2-1) [16]. Somit setzt Tezepelumab, entgegen der bislang zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen, am Anfang der Entzündungskaskade an und zeigt seine Wirkung folglich bei Patient:innen mit schwerem unzureichend kontrollierten Asthma, unabhängig vom Asthma-Phänotyp [16, 24].

Die Behandlung mit Tezepelumab führt bei Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma, unabhängig vom Asthma-Phänotyp, zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle, zur Verbesserung der Lungenfunktion, zu einer Reduktion von Exazerbationen sowie zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen [16, 27] und adressiert damit die Therapieziele der Behandlung des schweren Asthmas [2, 5].

Tezepelumab wurde bereits als *Add-On*-Biologikatherapie in die GINA-Leitlinie zur Behandlung von schwerem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren aufgenommen [2].



Die Freisetzung von epithelialen Zytokinen kann zu einer pathologischen Entzündung führen, die erhöhte Symptome und Asthma-Exazerbationen verursachen kann.

Quelle: modifiziert nach [16, 18]

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Tezepelumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass TSLP eine sehr viel versprechende therapeutische Zielstruktur am Anfang der komplexen Entzündungskaskade von Asthma darstellt. Eine Blockade des TSLP verspricht eine weitreichendere, breitere therapeutische Wirkung als der therapeutische Ansatz an nachgelagerten Zytokinen und Rezeptoren wie dies mit den derzeitigen biologischen Therapien möglich ist. Die breite Wirkungsweise von Tezepelumab hebt sich damit von den bislang zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen ab, die nur einzelne und somit spezifische molekulare Ziele im Rahmen der Entzündungskaskade hemmen (siehe Abschnitt zum pathophysiologischen Hintergrund; [10-14]).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tezspire ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.	nein	19.09.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Tezepelumab (Tezspire[®]) entnommen (Stand: September 2022) [1].

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
Nicht zutreffend.	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Administrative Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation von Tezepelumab, Zulassungsunterlagen der AstraZeneca AB sowie der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Die Hintergrundinformationen zur Erkrankung wurden aus einer nicht-systematischen Literaturrecherche und Freitextsuche sowie aus relevanten Leitlinien entnommen. Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels entstammen ebenfalls einer nicht-systematischen Literaturrecherche und Freitextsuche sowie der Fachinformation von Tezepelumab.

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: September 2022]. 2022.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). 2022.
3. Chapman DG, Irvin CG. Mechanisms of airway hyper-responsiveness in asthma: the past, present and yet to come. Clin Exp Allergy. 2015;45(4):706-19.
4. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest. 2010;138(2 Suppl):4S-10S.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020.
6. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criece CP, Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Pneumologie. 2017;71:849-919.
7. Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113(1):19-24.
8. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Gossage D, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(6):741-50.
9. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criece CP, Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma – Addendum 2020: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Pneumologie. 2021;75:191-200.
10. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Oktober 2021]. 2021.

11. Sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: April 2022]. 2022.
12. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze; Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: April 2022]. 2022.
13. Teva B.V. Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Oktober 2021]. 2021.
14. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: Mai 2022]. 2022.
15. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. The New England journal of medicine. 2017;377(10):936-46.
16. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? Respiratory research. 2020;21(1):268.
17. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skärby T, Piechowiak T, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. Respiratory research. 2020;21(1):264.
18. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. Expert opinion on therapeutic targets. 2020;24(8):777-92.
19. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol. 2018;18(7):454-66.
20. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Delespesse G. Thymic stromal lymphopoietin as a mediator of crosstalk between bronchial smooth muscles and mast cells. The Journal of allergy and clinical immunology. 2009;123(4):958-60 e2.
21. Comeau MR, Ziegler SF. The influence of TSLP on the allergic response. Mucosal Immunol. 2010;3(2):138-47.
22. Kaur D, Doe C, Woodman L, Heidi Wan WY, Sutcliffe A, Hollins F, et al. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. Chest. 2012;142(1):76-85.
23. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? The Journal of allergy and clinical immunology. 2004;114(1):58-65.

24. Dorey-Stein ZL, Shenoy KV. Tezepelumab as an Emerging Therapeutic Option for the Treatment of Severe Asthma: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:331-8.
25. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, et al. Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9).
26. Sheikh A, Abraham N. Interleukin-7 Receptor Alpha in Innate Lymphoid Cells: More Than a Marker. *Front Immunol.* 2019;10:2897.
27. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine.* 2021;384(19):1800-9.