

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zu Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezepelumab (Tezspire[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.11.2025

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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

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	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Alarmine aus dem Epithel der Nasenschleimhaut sind an vielen der heterogenen Entzündungswege bei CRSwNP beteiligt.	8
Abbildung 2-2: TSLP-vermittelte Bildung von Nasenpolypen bei CRSwNP.	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CRS	chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen (chronic rhinosinusitis without nasal polyps)
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (chronic rhinosinusitis with nasal polyps)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IgG2λ	humaner monoklonaler Antikörper
IL	Interleukin
ILC2	angeborene lymphoide Zelle der Gruppe 2 (group 2 innate lymphoid cell)
inkl.	inklusive
mg	Milligramm
NP	Nasenpolyp
NSAID-ERD	Analgetika-Intoleranz-Syndrom (non-steroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
T _H 2	T-Helper-Zellen vom Typ 2
tPA	tissue plasminogen activator
TSLP	thymisches stromales Lymphopoitin
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.

Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden: AstraZeneca) bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

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.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
17882085	EU/1/22/1677/002	210 mg	Mehrfachpackung: 3 (3 Packungen mit je 1) Fertigspritze(n)
17882116	EU/1/22/1677/003	210 mg	1 Fertigpen
17882139 ^a	EU/1/22/1677/003	210 mg	1 Fertigpen
17882122	EU/1/22/1677/004	210 mg	Mehrfachpackung: 3 (3 Packungen mit je 1) Fertigpen(s)

a: Bei den PZN 17882091 und 17882139 handelt es sich um Musterpackungen.
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-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann (1).

Pathophysiologischer Hintergrund der CRSwNP

Bei der chronischen Rhinosinusitis (CRS) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Nasenschleimhäute und -nebenhöhlen (2, 3). Eine chronische Rhinosinusitis liegt dann vor, wenn die folgenden Symptome über 12 Wochen andauern: Nasale Kongestion/Obstruktion, Gesichtsdruck-/schmerz, Rhinorrhoe und eine Verschlechterung oder der Verlust des Riechvermögens (3, 4). Innerhalb der CRS wird weiterhin zwischen zwei Phänotypen unterschieden, die durch das Vorliegen einer chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CRSwNP) oder die Abwesenheit (chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSsNP) endoskopisch erkennbarer Nasenpolypen (NP) charakterisiert sind; Tezepelumab ist nur indiziert zur Behandlung des Phänotyps der CRS mit Nasenpolypen (2, 3, 5).

Betroffene Patient:innen leiden neben den oben genannten Symptomen unter den durch diese primären Symptome bedingten, negativen Auswirkungen auf die allgemeine Lebensqualität und Produktivität, beispielsweise durch eine dauerhafte Erschöpfung aufgrund einer durch Schmerzen und Atembeschwerden deutlich verminderten Schlafqualität (6).

Bei einem großen Anteil der CRSwNP-Patient:innen treten als zusätzliche Komorbiditäten weitere entzündliche Atemwegserkrankungen, wie Asthma oder allergische Rhinitis, auf (7, 8). Des Weiteren stellt eine Hypersensibilität gegenüber Acetylsalicylsäure (ASS) und anderen nicht-steroidalen Analgetika eine häufige Komorbidität der CRSwNP dar (2, 9). Oftmals liegen CRSwNP, Asthma und eine ASS-Hypersensibilität gemeinsam vor; in diesem Falle spricht man von einem Analgetika-Intoleranz-Syndrom oder einer Samter Trias (non-steroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease (NSAID-ERD)) (8).

Die Ursachen für die Entstehung einer CRSwNP sind multifaktoriell und umfassen anatomische und genetische Prädispositionen, Umweltfaktoren und Infektionen. Pathophysiologisch steht eine gestörte Funktionalität des Nasenepithels im Zentrum der Entstehung der CRSwNP, z.B. durch Verletzungen der epithelialen Barriere durch Traumata, Chemikalien und Pathogene, oder durch eine gestörte mukoziliäre Funktion des Nasenepithels, sowie ein dysfunktionales Immunsystem (2). Der Kontakt des Nasenepithels mit Viren, Bakterien, Pilzen, Allergenen und Schadstoffen führt anschließend zu einer Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-33, IL-25, sowie des thymischen stromalen Lymphopoitins (TSLP), die eine Entzündungskaskade auslösen (10, 11).

Wirkmechanismus von Tezepelumab bei CRSwNP

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2λ), der spezifisch und selektiv die Interaktion des TSLP mit seinem heterodimeren Rezeptor blockiert (12). Bei Patient:innen mit CRSwNP ist die Expression von TSLP in den oberen Atemwegen deutlich erhöht (13-15).

TSLP ist ein epitheliales Zytokin und zählt wie IL-25 und IL-33 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 (10-12, 16, 17). Die Aktivität des TSLP bedingt die Entstehung und Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion bei der CRSwNP (siehe Abbildung 2-1) sowie die Bildung von Nasenpolypen, die infolge der anhaltenden Entzündung bei einer CRSwNP entstehen (siehe Abbildung 2-2).

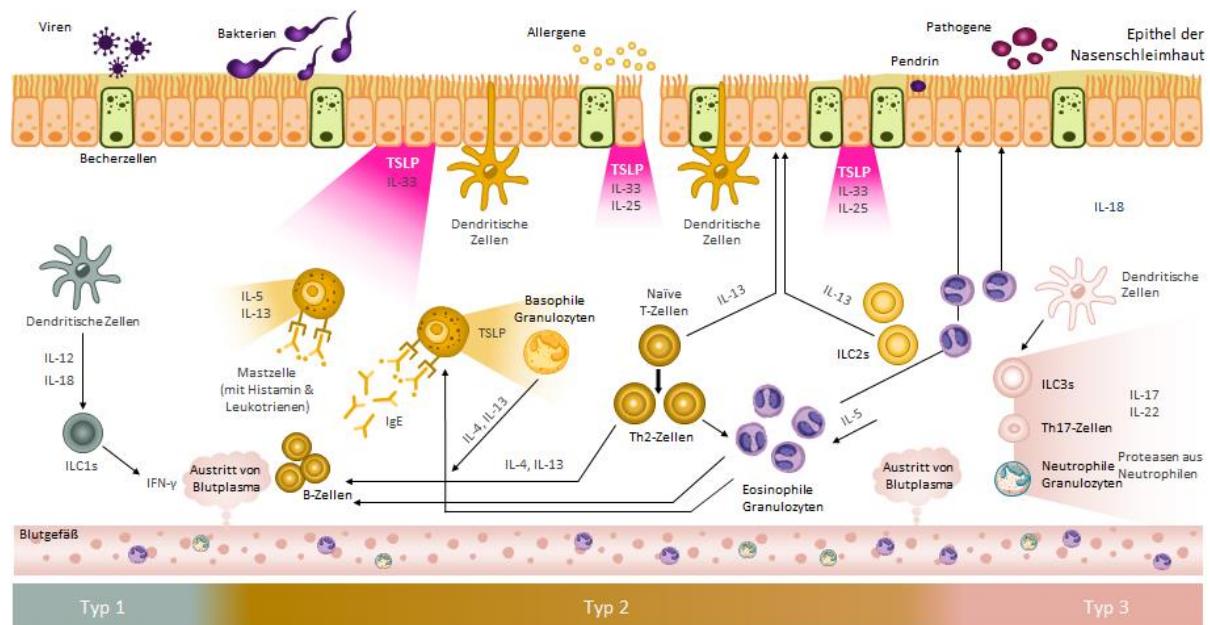


Abbildung 2-1: Alarmine aus dem Epithel der Nasenschleimhaut sind an vielen der heterogenen Entzündungswege bei CRSwNP beteiligt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: modifiziert gemäß (10, 11, 18-33).

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 (group 2 innate lymphoid cell, ILC2), Lymphozyten, dendritische Zellen und Monozyten/Makrophagen (17). Da TSLP früher in der Entzündungskaskade ausgeschüttet wird, spielt es eine zentrale Rolle für die nachfolgende Entzündungsreaktion. Insbesondere resultieren die durch TSLP ausgelösten Signalwege in einer vermehrten Bildung bzw. Aktivierung von (siehe Abbildung 2-1):

- T-Helfer-Zellen vom Typ 2 (Th_2) und ILC2, die die proinflammatorischen Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 ausschütten (2),
- Eosinophilen, die durch IL-5 zur Reifung und Aktivierung angeregt und vor dem Zelltod geschützt werden, wodurch es zur Verstärkung der Entzündungsreaktion und infolgedessen zu Epithelschädigungen, sowie zur Bildung von Ödemen und des charakteristischen zäflüssigen Mucus bei CRSwNP kommt (34),
- Immunglobulin E (IgE), das die allergische Reaktion durch die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und Basophilen vermittelt (2),
- Mastzellen und Basophilen, die zudem zum Austritt von Plasma und zur Initiierung von Koagulation im Gewebe führen sowie zur Rekrutierung und Migration weiterer Immunzellen und wesentlich zur Polypenbildung beitragen.

Es wird deutlich, dass TSLP einen zentralen Aktivator der charakteristischen Entzündungsreaktionen der CRSwNP darstellt, welche auch an der Entstehung von Polypen beteiligt sind (siehe Abbildung 2-2). Damit spielt TSLP eine zentrale pathogenetische Rolle bei der CRSwNP. Ähnliche von TSLP angestoßene Entzündungswege sind auch für die Entstehung von Asthma von großer Bedeutung, was die häufige Koexistenz von CRSwNP und Asthma bei 20-45% der CRS-Patient:innen begründet (8).

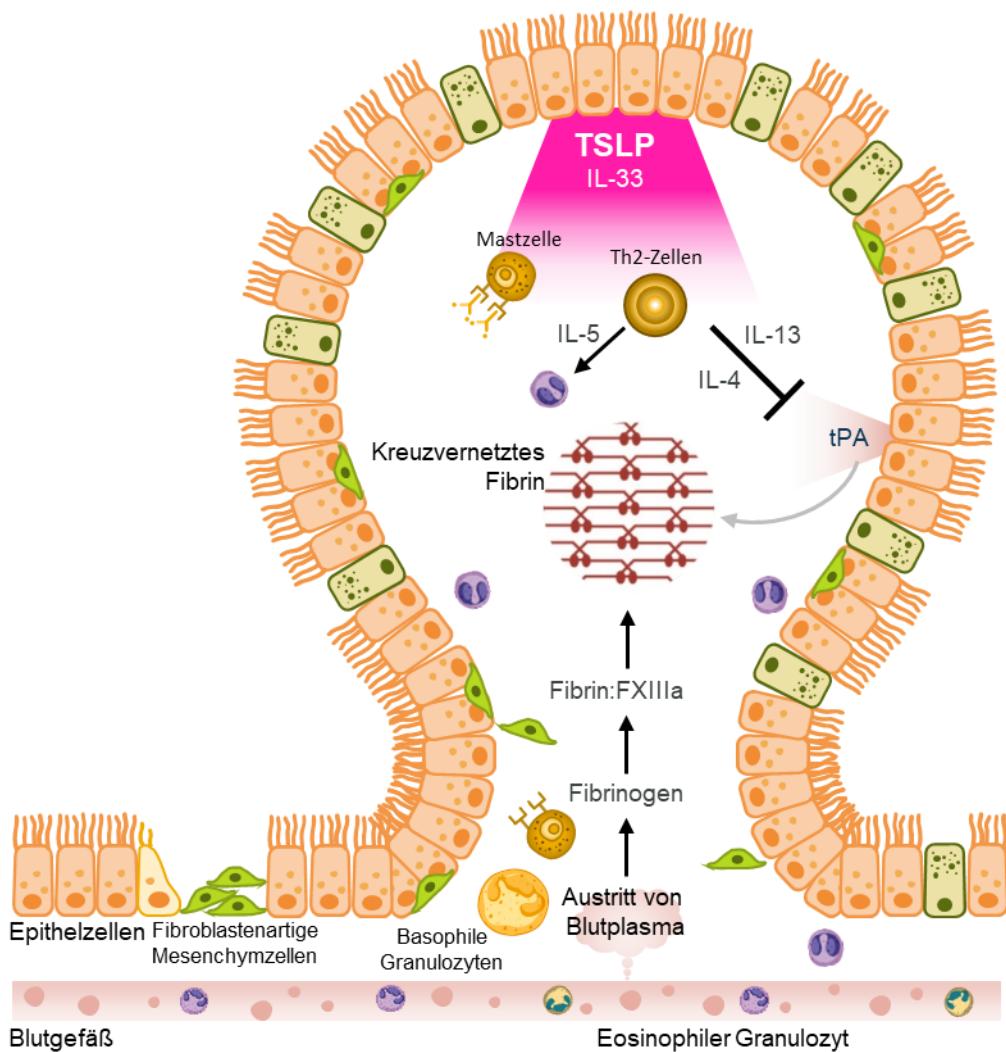


Abbildung 2-2: TSLP-vermittelte Bildung von Nasenpolypen bei CRSwNP.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: modifiziert gemäß (20, 35-38).

Tezepelumab blockiert die Bindung von TSLP an seinen heterodimeren Rezeptor und hemmt dadurch die Produktion nachgelagerten entzündlicher Zytokine und Zellen (17, 39, 40). Somit setzt Tezepelumab, entgegen der bislang zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen, früher in der Entzündungskaskade und direkt am geschädigten Nasenschleimhautepithel bei Patient:innen mit schwerer CRSwNP an (39). Tezepelumab ist bereits als *Add-on*-Biologikatherapie zur Behandlung von schwerem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen (1).

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass TSLP eine zentrale therapeutische Zielstruktur der komplexen Entzündungskaskade der CRSwNP darstellt. Somit stellt Tezepelumab eine vielversprechende, neue Therapieoption in der Behandlung der CRSwNP dar.

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-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	nein	20.10.2025	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 zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 beruhen auf der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation von Tezspire[®] (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
Tezspire ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.	19.09.2022
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.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 beruhen auf der EPAR-Produktinformation von Tezspire® (1).

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 zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus stammen aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca AB sowie der Internetseite der European Medicines Agency (European Medicines Agency; EMA) (<http://www.ema.europa.eu>).

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der entsprechenden Fachinformation und aus Publikationen, die während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden. Die Hintergrundinformationen wurden aus Primär- und Sekundärliteratur sowie aus relevanten Leitlinien entnommen. Bei Übersichtsarbeiten wurden die darin getroffenen Aussagen mit den Originalarbeiten auf inhaltliche Konsistenz überprüft.

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. EPAR-Produktinformation Tezspire® (Tezepelumab) [Stand: Oktober 2025]. 2025.
2. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, et al. Adult chronic rhinosinusitis. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1).
3. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(4):565-72.
4. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Rhinosinusitis S2k-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012. 2017.
5. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6 Suppl 1:S3-21.
6. Alt JA, Ramakrishnan VR, Platt MP, Schlosser RJ, Storck T, Soler ZM. Impact of chronic rhinosinusitis on sleep: a controlled clinical study. Int Forum Allergy Rhinol. 2019;9(1):16-22.
7. La Mantia I, Ciprandi G, Varricchio A, Ragusa M, Cipolla F, Andaloro C. When rhinosinusitis is not just rhinosinusitis: Clinical characteristics and phenotypes of patients with type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Acta Biomed. 2022;93(4):e2022240.
8. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1133-41.
9. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology. 2019;57(1):32-42.
10. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2015;64(2):121-30.
11. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polypsis. Annu Rev Pathol. 2017;12:331-57.
12. 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? Respir Res. 2020;21(1):268.

13. Zhang M, Tang B, Huang L, Xiong Y, Tu J, Jia Y, et al. Hypoxia induces the production of epithelial-derived cytokines in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Immunopharmacol.* 2023;121:110559.
14. Kimura S, Pawankar R, Mori S, Nonaka M, Masuno S, Yagi T, et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(3):186-93.
15. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, Comeau MR, Peters AT, Hulse KE, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):593-600 e12.
16. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(7):454-66.
17. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):777-92.
18. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):621-8.
19. Kariyawasam HH. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: insights into mechanisms of disease from emerging biological therapies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):59-71.
20. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(2):328-46.
21. Caminati M, Buhl R, Corren J, Hanania NA, Kim H, Korn S, et al. Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma. *Allergy.* 2024;79(5):1134-45.
22. Staudacher AG, Peters AT, Kato A, Stevens WW. Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Ann Allerg Asthma Im.* 2020;124(4):318-25.
23. Yii ACA, Tay TR, Choo XN, Koh MSY, Tee AKH, Wang DY. Precision medicine in united airways disease: A "treatable traits" approach. *Allergy.* 2018;73(10):1964-78.
24. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464.
25. Victor AR, Nalin AP, Dong W, McClory S, Wei M, Mao C, et al. IL-18 Drives ILC3 Proliferation and Promotes IL-22 Production via NF- κ B. *J Immunol.* 2017;199(7):2333-42.
26. Delemarre T, Bochner BS, Simon HU, Bachert C. Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):327-35.

27. Laulajainen-Hongisto A, Toppila-Salmi SK, Luukkainen A, Kern R. Airway Epithelial Dynamics in Allergy and Related Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:204.
28. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology.* 2023;61(3):194-202.
29. Heffler E, Malvezzi L, Boita M, Brussino L, De Virgilio A, Ferrando M, et al. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):731-7.
30. Siddiqui S, Bachert C, Bjermer L, Buchheit KM, Castro M, Qin Y, et al. Eosinophils and tissue remodeling: Relevance to airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(4):841-57.
31. Lee K, Tai J, Lee SH, Kim TH. Advances in the Knowledge of the Underlying Airway Remodeling Mechanisms in Chronic Rhinosinusitis Based on the Endotypes: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2).
32. Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, Ninomiya T, Tokunaga T, Tsutsumiuchi T, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2019;68(4):403-12.
33. Diny NL, Rose NR, Cihakova D. Eosinophils in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:484.
34. Bochner BS, Stevens WW. Biology and Function of Eosinophils in Chronic Rhinosinusitis With or Without Nasal Polyps. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(1):8-22.
35. Wang Y, Li Z, Lu J. Single-cell RNA sequencing reveals the epithelial cell, fibroblast, and key gene alterations in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Sci Rep.* 2024;14(1):2270.
36. Chiarella E, Lombardo N, Lobello N, Aloisio A, Aragona T, Pelaia C, et al. Nasal Polyposis: Insights in Epithelial-Mesenchymal Transition and Differentiation of Polyp Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18).
37. Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1491-503.
38. Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):740-50.
39. Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, et al. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *New England Journal of Medicine.* 2025;0(0).

40. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800-9.