

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Benralizumab (Fasenra®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.11.2024

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.....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Rolle der Eosinophile in der Pathophysiologie der EGPA	8
Abbildung 2-2: Direkte Interaktion von Benralizumab mit der α -Kette des IL-5-Rezeptors (antigenbindendes Fragment) und mit einer NK-Zelle (Fc-Region).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
ADCC	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity)
ANCA	anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (Antineutrophilic Cytoplasmic Antibody)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BALF	mittels bronchoalveolärer Lavage gewonnene Flüssigkeit
bzw.	beziehungsweise
ECP	eosinophiles kationisches Protein (Eosinophil Cationic Protein)
EDN	durch Eosinophile gebildetes Neurotoxin (Eosinophil-derived Neurotoxin)
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
Fc	kristallisierbares Fragment (Fragment crystallizable)
Fc γ RIII	γ -Fc-Rezeptor Typ 3
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HLA	humanes Leukozytenantigen
IgG ₁ κ	Immunglobulin G, Subklasse 1, leichte Kette des Isotypen κ
IL	Interleukin
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-10	Interleukin-10
IL-13	Interleukin-13
IL-17A	Interleukin-17A
IL-5R	Interleukin-5-Rezeptor
IL-5R α	α -Kette des IL-5R
ILC-2	Angeborene Lymphozyten Typ 2 (Innate lymphoide cells)
mg	Milligramm
MBP	Majores Basisprotein (Major Basic Protein)
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (standard deviation)
TH-Zellen	T-Helferzellen
TH2	T-Helferzellen Typ 2
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.

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Daher wird in diesem Dokument bspw. die Schreibweise Patient:innen verwendet.

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:	Benralizumab
Handelsname:	Fasenra®
ATC-Code:	R03DX10

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
13475325	EU/1/17/1252/001	30 mg	1 Fertigspritze
15530910	EU/1/17/1252/002	30 mg	1 Fertigpen

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.

Pathophysiologischer Hintergrund zur Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis

Die Autoimmunerkrankung Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) wird zusammen mit der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) und der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) der Gruppe der anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden (AAV) zugeordnet (1), wobei ANCA nicht zwingend nachgewiesen werden müssen (siehe Abschnitt 3.2.1 dieses Dossiers). Die EGPA ist eine systemische, granulomatöse Vaskulitis kleiner bis mittlerer Blutgefäße und die seltenste Form der AAV, die durch allergische Symptome (Asthma bronchiale und rhinosinusitische Beschwerden), transiente Lungeninfiltrate und Eosinophilie (2, 3) gekennzeichnet ist. Die allergischen Lungensymptome können schon viele Jahre vor den weiteren Krankheitserscheinungen auftreten. Die klinische Symptomatik ist patientenindividuell sehr unterschiedlich und abhängig von Lokalisation, Schweregrad und Art der Krankheitsmanifestation, wobei schwere Fälle durch das Vorliegen von organ- und lebensbedrohenden Manifestationen definiert sind (2) (siehe Abschnitt 3.2.1).

Im Zentrum des Krankheitsgeschehens der EGPA steht eine, durch Eosinophile getriggerte, Inflammation und Gewebeschädigung durch Ausschüttung zytotoxischer Granula-Proteine (z. B. Major Basic Protein (MBP)) und Lipid-Mediatoren (2). Histologisch sind eine Eosinophilie des Gewebes, eine Vaskulitis kleiner bis mittlerer Blutgefäße und extravaskuläre Granulome mit einem Zentrum nekrotischer Eosinophile nachweisbar, deren Art und Ausprägung in Abhängigkeit der Lokalisation sowie des Schweregrads stark variieren (1).

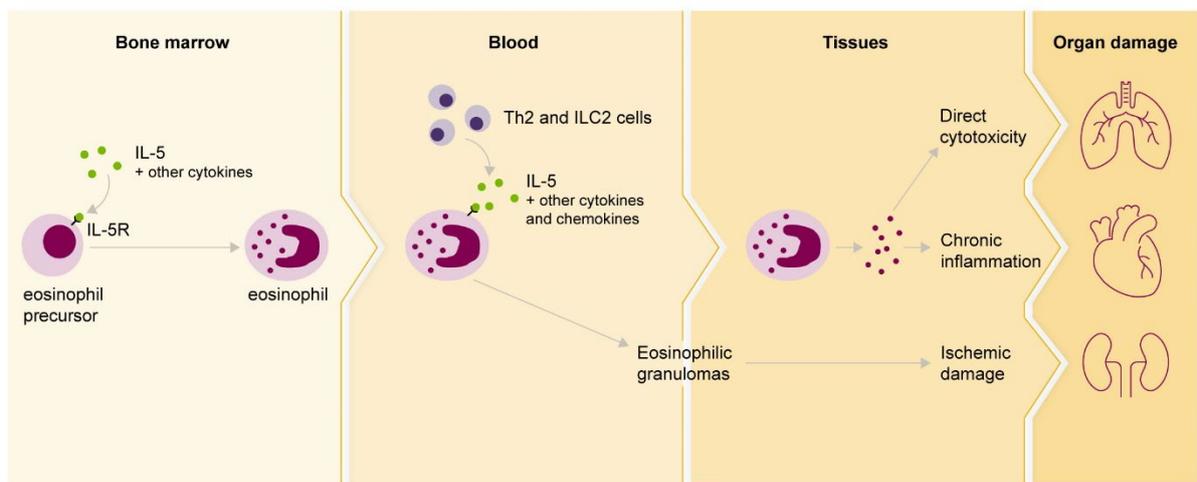
Rolle der Eosinophilen

Eosinophile sind weiße Blutkörperchen, die eine entscheidende Rolle im Immunsystem spielen. Ihre wichtigste physiologische Rolle besteht darin, den Körper vor parasitären Infektionen zu schützen. Ihre Abwehrfunktion wurde sowohl bei Helmintheninfektionen als auch bei bakteriellen, viralen und Pilz-Infektionen beschrieben (4).

Zudem sind sie involviert bei der Regulation allergischer Reaktionen und wurden insbesondere bei eosinophilem Asthma bronchiale untersucht (5).

Eosinophile bilden sich im Knochenmark aus multipotenten Vorläuferzellen und migrieren in den Blutkreislauf, was in erster Linie durch das Zytokin Interleukin-5 (IL-5) gesteuert wird.

Bei EGPA-Patient:innen führt eine überschießende Bildung von IL-5 pathophysiologisch zu einer erhöhten Eosinophilen-Konzentration. Vom Blutkreislauf aus infiltrieren sie das Gewebe, ebenfalls vermittelt durch IL-5 sowie durch andere Zytokine und Chemokine. Dort verursachen sie Schäden durch direkte Zytotoxizität, chronische Inflammation und bilden Granulome, die zu ischämischen Organschäden führen (Abbildung 2-1).



Quelle: AstraZeneca-eigene Darstellung

Abbildung 2-1: Rolle der Eosinophilen in der Pathophysiologie der EGPA

Aktiviert Eosinophile führen zu Inflammation und Gewebeschädigung (6). Über die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, insbesondere auch IL-5, kann eine T-Helferzellen Typ 2 (TH2)-Immunantwort initiiert werden, was zur Ausbildung chronischer Entzündungen an verschiedenen Lokalisationen führt (7). Durch Aktivierung der Koagulation bilden sich extravaskuläre eosinophile Granulome, die zu ischämischen Organschäden führen (8, 9). Darüber hinaus sondern aktiviert Eosinophile auch schädliche Mediatoren wie MBP, eosinophiles kationisches Protein (ECP) und Eosinophil-derived Neurotoxins (EDN) ab, die zusätzlich zu den durch eine granulomatöse Vaskulitis verursachten Schäden direkt Herz-, Lungen- und Nerventoxizität vermitteln (7, 8, 10). Die Rolle der Eosinophilen bei der Entwicklung der Vaskulitis ist noch nicht abschließend geklärt.

Eosinophile sind in allen Stadien der Krankheit beteiligt (siehe Abschnitt 3.2.1): In der Prodromalphase tragen sie zu Asthma und anderen allergischen Symptomen wie Sinusitis bei. In der eosinophilen Phase, gekennzeichnet durch Eosinophilie in Geweben und Blut, kommt es neben der Verschlechterung der bestehenden Symptomatik zu Organschäden durch Eosinophilen-Infiltration. In der vaskulitischen Phase sind Eosinophile ursächlich für granulomatöse Vaskulitis sowie Organschäden infolge eosinophiler Granulome (1, 8).

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zur vermehrten Reifung der Eosinophilen im Knochenmark sowie zu ihrer Aktivierung und Akkumulation in den Zielgeweben führen, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass bei der EGPA drei miteinander verknüpfte Entzündungsprozesse vorliegen, die eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie spielen (11):

- TH-Zell-Aktivierung führt zu Zytokin-Erhöhung (insbesondere IL-5)
- Endotheliales Eotaxin-3 fördert eosinophile Gewebeeinfiltration und Granulombildung
- B-Zellen aktivieren die humorale Reaktion.

T-Zell-Aktivierung

Die EGPA wird als eine von TH2 gesteuerte Krankheit angesehen. Für die bei aktiver EGPA beobachtete verstärkte TH-Zell-Aktivierung wird ein Antigen- oder Allergen-vermittelter Prozess basierend auf einer Expression des humanen Leukozytenantigens (HLA) vermutet (11, 12).

Bei Patient:innen mit aktiver EGPA konnte, im Vergleich zu inaktiver EGPA in mittels bronchoalveolärer Lavage gewonnener Flüssigkeit (BALF) aus den tiefen unteren Atemwegen und peripherem Blut eine erhöhte Expression TH2-assoziiertes Zytokine (insbesondere IL-5) gezeigt werden (12). IL-5 ist essenziell für die Entwicklung, das Überleben und die Proliferation von Eosinophilen. Eine erhöhte IL5-Expression führt zu verstärkter Bildung, Reifung, Aktivierung und Verlängerung der Überlebenszeit der Eosinophilen (9, 12, 13). Darüber hinaus deuten neue Erkenntnisse darauf hin, dass eine lokale IL-5-Sekretion durch angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2 (ILC-2) in das Gewebe eine wichtige Rolle bei der Akkumulation von Eosinophilen im Gewebe spielt (8, 14). Andere TH2-assoziierte Zytokine (IL-4, IL-10, IL-13) werden ebenfalls mit der bei EGPA beobachteten schweren Eosinophilie in Verbindung gebracht (11).

Die TH2-gesteuerte Eosinophilie kann mit allergischen Manifestationen der EGPA (Asthma bronchiale, Rhinitis) in Verbindung gebracht werden (11). Eine wichtige Rolle in späten Stadien der EGPA spielen zudem TH1- und TH17-Zellen (mit erhöhter IL-17A-Expression). Dabei scheinen TH1-vermittelte Signalwege für Granulomatose, Entzündung und Vaskulitis verantwortlich zu sein (11).

Patient:innen mit aktiver EGPA zeigen im Vergleich zu inaktiver EGPA zudem eine geringere Aktivität regulatorischer T-Zellen (11).

Die Antigen-induzierte Eosinophilie in entzündetem Lungengewebe kann jedoch auch unabhängig von IL-5 auftreten, was darauf hindeutet, dass unterschiedliche Mechanismen für die Eosinophilie im peripheren Blut und im Gewebe verantwortlich sind, wobei letztere auch von dem spezifischen Zielorgan abhängt (10, 15). Da man davon ausgeht, dass Organschäden bei EGPA zumindest teilweise durch die direkte Invasion und Degranulation von Eosinophilen in Geweben vermittelt werden, könnten andere Mediatoren wie Eotaxin-3 für die Pathogenese von EGPA wichtig sein.

Endotheliales Eotaxin-3

Die Entdeckung der Eotaxine hat wesentlich zum Wissen über den Eosinophilen-Transport zu Entzündungsherden beigetragen (10). Neben einer erhöhten T-Zell-Aktivität wurden bei Patient:innen mit aktiver EGPA stark erhöhte Eotaxin-3-Serumkonzentrationen nachgewiesen, deren Höhe mit der Krankheitsaktivität korreliert. Zudem konnte in Gewebeproben eine Ausschüttung von Eotaxin-3 an aktive Krankheitslokalisationen nachgewiesen werden, was die EGPA von anderen vaskulitischen und eosinophilen Erkrankungen unterscheidet (10).

Eotaxin-3 führt zu eosinophiler Migration, Infiltration der Gewebe und sequenzieller Degranulation. Die aus Eosinophilen freigesetzten Granulatproteine wirken durch Auslösung von Zelloptose zytotoxisch, verursachen vaskulitische Schädigungen und präsentieren Antigene, wodurch sich die TH-Zell-Aktivität weiter verstärkt (10, 11).

Als Reaktion auf die Freisetzung toxischer Granulatproteine ist eine Interferon- γ -vermittelte Granulombildung nachweisbar, ein Schutzmechanismus, um die Freisetzung aus den Eosinophilen zurückzuhalten (1, 16).

In der Folge treten Gewebeschäden, einschließlich neuronaler und kardialer Toxizität, sowie granulomatöse Entzündungen auf, die alle Organe betreffen können (1) (siehe Abschnitt 3.2.1).

B-Zellen, die die humorale Reaktion aktivieren

Ergänzend zur TH-Zell-Aktivierung lassen Depletionsversuche von CD-20⁺-B-Zellen auf einen Beitrag der B-Zellen zur Pathophysiologie der EGPA schließen. B-Lymphozyten sind zum einen Vorläufer der ANCA-produzierenden Plasmazellen und präsentieren andererseits Antigene und verstärken somit weiter die TH-Zell-Aktivität (1).

In Folge der Bindung von ANCA an ihre Zielantigene findet eine überschießende Aktivierung der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten statt und verursacht eine endotheliale Schädigung der kleinen Blutgefäße (17).

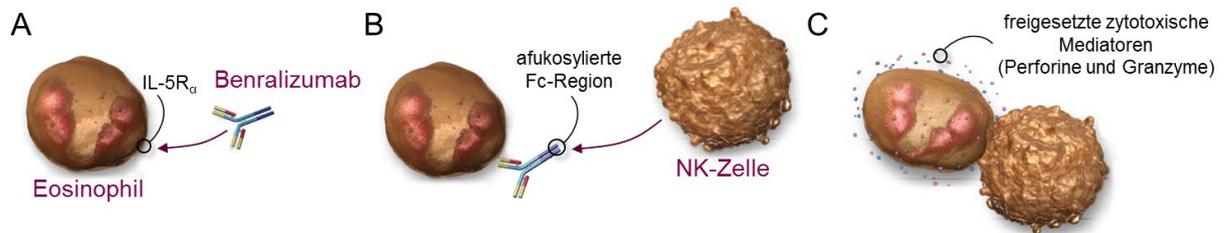
Bei ANCA-positiver EGPA sind sowohl ANCA-vermittelte als auch Eosinophilen-vermittelte Entzündungen vorhanden. Hingegen überwiegt bei ANCA-negativer EGPA die Eosinophilen-vermittelte Gewebeschädigung (9) (siehe Abschnitt 3.2.1.).

Wirkmechanismus von Benralizumab

Benralizumab ist ein anti-eosinophiler, humanisierter, afukosylierter, monoklonaler Antikörper (IgG₁ κ). Dieser bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Alpha-Untereinheit des menschlichen IL-5-Rezeptors (IL-5R α). Der IL-5-Rezeptor (IL-5R) wird spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert (18). Durch die direkte Bindung von Benralizumab werden die IL-5R für die Interaktion mit IL-5 blockiert, wodurch dieser zentrale entzündungsfördernde Signalweg unterbrochen wird.

Das Fehlen von Fukose im Fc-Bereich von Benralizumab führt zu einer hohen Affinität von Benralizumab zu γ -Fc-Rezeptor Typ 3 (Fc γ RIII)-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen, wie z. B. natürlichen Killerzellen (NK-Zellen).

Dies führt durch eine verstärkte antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) zur Apoptose von Eosinophilen und Basophilen, wodurch die eosinophile Entzündung reduziert wird (18).



Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (19, 20)

Abbildung 2-2: Direkte Interaktion von Benralizumab mit der α -Kette des IL-5-Rezeptors (antigenbindendes Fragment) und mit einer NK-Zelle (Fc-Region)

Über die Unterbrechung des IL-5-Signalweges hinaus bewirkt Benralizumab über die Einleitung der ADCC eine Verringerung der eosinophilen Entzündung in den betroffenen Organen, da Eosinophile durch diesen Wirkmechanismus im Lungengewebe, Sputum, Blut und Knochenmark nahezu vollständig abgebaut werden können. Der spezifische und direkte entzündungshemmende Effekt tritt schnell ein. Die Behandlung mit Benralizumab führt innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis zu einer nahezu vollständigen Depletion der Eosinophilen im Blut, welche über die gesamte Behandlungsperiode erhalten wird. Die Depletion der Eosinophilen im Blut geht einher mit einer Reduktion der eosinophilen Granula-Proteine im Serum, des EDN und ECP, sowie einer Reduktion der Basophilen im Blut (18). Bei der Depletion der Eosinophilen handelt es sich um einen reversiblen Effekt. Bei Patient:innen mit eosinophilem Asthma wurde in den meisten Fällen innerhalb von sechs Monaten nach Absetzen von Benralizumab eine Rückkehr zur ursprünglichen peripheren Eosinophilenzahl beobachtet (21-24).

Vergleich von Benralizumab und Mepolizumab

Durch eine Behandlung mit Benralizumab konnte bei Patient:innen mit EGPA eine stärkere Reduktion der Eosinophilen im Vergleich zu Mepolizumab erreicht werden. In der MANDARA-Studie betrug die mediane absolute Eosinophilenzahl bereits in Woche 1 30 Zellen/ μ L in der Benralizumab-Gruppe und 100 Zellen/ μ L in der Mepolizumab-Gruppe, verglichen mit 240 Zellen/ μ L bzw. 225 Zellen/ μ L zur Baseline. Dieser Vorteil zugunsten von Benralizumab blieb bis Woche 52 erhalten (25).

Bei Asthma-Patient:innen konnte unter einer Therapie mit Benralizumab zudem eine schnellere Reduktion der Eosinophilenkonzentration im Blut nachgewiesen werden als unter Mepolizumab. So wurde die Eosinophilenkonzentration unter Benralizumab innerhalb von durchschnittlich 1,7 Stunden (SD: 0,7) und unter Mepolizumab innerhalb von 25,8 Stunden (SD: 14,3) halbiert (26). Es ist anzunehmen, dass diese Ergebnisse auch auf Patient:innen mit EGPA übertragbar sind.

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
Fasenra ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	nein	24.10.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra®) entnommen werden (18).			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra®) entnommen, Stand Oktober 2024 (18).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Fasenra ist angezeigt als <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1 ^a).	08. Januar 2018
a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Benralizumab (Fasenra [®]) entnommen werden (18).	

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 Fachinformation von Benralizumab (Fasenra[®]) entnommen, Stand Oktober 2024 (18).

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.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, Publikationen mit allgemeinen Angaben, insbesondere zum Wirkmechanismus, von Benralizumab und Mepolizumab zu identifizieren. Die Suche erfolgte hierzu nicht-systematisch bei PubMed und wurde um eine Freihandsuche im Internet ergänzt.

Darüber hinaus wurden die gültigen Fachinformationen genutzt. Der Zugang erfolgte über den Fachinformationsservice (<http://www.fachinfo.de/>).

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. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59 (Suppl 3):iii84-iii94.
2. Schindler V. VN. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis. *Akt Rheumatol* 2023;48:50–59
3. Orphanet. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Orphanet; 2020 [updated 2020]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/183?name=EGPA&mode=name>].
4. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol*. 2009;101: 81-121.
5. Wen T, Rothenberg ME. The Regulatory Function of Eosinophils. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5).
6. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol*. 1986;39:177-253.
7. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:147-174.
8. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):474-483.
9. Berti A, Atzeni F, Dagna L, Del Giacco S, Emmi G, Salvarani C, et al. Targeting the interleukin-5 pathway in EGPA: evidence, uncertainties and opportunities. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(2):164-168.
10. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, Eger G, Haberler C, Soleiman A, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome--a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):804-808.
11. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(1):103219.
12. Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, Sokolowska B, Mastalerz L, Sanak M, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1887-1893.
13. Aoki A, Hirahara K, Kiuchi M, Nakayama T. Eosinophils: Cells known for over 140 years with broad and new functions. *Allergol Int*. 2021;70(1):3-8.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, Cheng LE, Mohapatra A, Molofsky AB, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature*. 2013;502(7470):245-248.
15. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199-204.
16. Jakiela B, Sanak M, Szczeklik W, Sokolowska B, Plutecka H, Mastalerz L, et al. Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S23-34.
17. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):71.
18. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasentra[®] (Stand: Oktober 2024). 2024.
19. Busse WW MN, Kolbeck R. Interleukin-5 receptor-directed strategies. *Eosinophils in Health and Disease*: Elsevier BV; Herausgeber: Lee JJ, Rosenberg HF 2013. p. 587-591.
20. Molfino NA, Nowak R, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. Reduction In The Number And Severity Of Exacerbations Following Acute Severe Asthma: Results Of A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial With Benralizumab. *American Thoracic Society (ATS) International Conference*; 2012.
21. AstraZeneca. Investigator's Brochure – Benralizumab (MEDI-563) – 15th Edition. D3250000000 and D3251000000, Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 2017.
22. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab--a humanized mAb to IL-5Ralpha with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity--a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(1):113-118.
23. Gossage D GG, Gillen A, editorsGossage D, Geba G, Gillen A, editors,. A multiple ascending subcutaneous dose study of MEDI-563, A humanized anti-IL-5RA monoclonal antibody, in adult asthmatics (clinicaltrials.gov Identifier: NCT00783289). *Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS)*; 2010.
24. MedImmune (LLC) a member of the AstraZeneca Group of Companies. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple-dose Subcutaneous Administration of MEDI-563, a Humanized Anti-interleukin-5 Receptor Alpha Monoclonal Antibody, in Adults with Asthma – Clinical Study Report. 2011.
25. AstraZeneca. Clinical Study Report - A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study). 2023.

26. Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, Connolly CM, Couillard S, Mwasuku CM, et al. Blood Eosinophil Depletion with Mepolizumab, Benralizumab, and Prednisolone in Eosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(9):1314-1316.