

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.08.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege.  $\gamma$ C: Common Gamma Subunit, IL: Interleukin, IL 4R $\alpha$ : IL 4-Rezeptor  $\alpha$ , IL 13R $\alpha$ 1: IL 13-Rezeptor  $\alpha$  1; (modifiziert nach [4]). ..... 7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
AM RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CCL	CC-Chemokin-Ligand
Fc	Fragment, kristallisierbar ( <i>Fragment, crystallizable</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
$\gamma$ C	Gemeinsame Gamma Kette ( <i>Common Gamma Subunit</i> )
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-4R $\alpha$	IL-4-Rezeptor $\alpha$
IL-13R $\alpha$	IL-13-Rezeptor $\alpha$
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Laktatdehydrogenase
NFAT	Nuclear Factor of Activated T cells
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor- $\kappa$ B
OCS	Orale (systemische) Glukokortikosteroide ( <i>Oral Corticosteroids</i> )
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin ( <i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i> )
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide ( <i>Topical Corticosteroids</i> )
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Dupilumab
<b>Handelsname:</b>	Dupixent®
<b>ATC-Code:</b>	D11AH05
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
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)
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)

**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.*

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin (IL)-4 und IL-13 hemmt. IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis (AD) und Asthma. Als erstem Antikörper in dem Indikationsgebiet AD bei erwachsenen Patienten wurde Dupilumab am 26.09.2017 die Zulassung in Europa erteilt [1].

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Im folgenden Abschnitt wird der Wirkmechanismus von Dupilumab detailliert dargestellt.

**Zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen bei atopischer Dermatitis**

Die atopische Dermatitis ist eine chronische, systemisch immunvermittelte Hauterkrankung, der eine dauerhafte Entzündung zugrunde liegt und die mit wechselnd ausgeprägtem Juckreiz und einer starken Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut einhergeht.

Auf zellbiologischer Ebene findet in den betroffenen Hautarealen ein komplexes Wechselspiel zwischen Haut- und Immunzellen, Zytokinen, Chemokinen, sowie weiteren Faktoren statt. Generell ist die atopische Dermatitis geprägt von einer Typ-2-Immunreaktion. Die durch die atopische Dermatitis hervorgerufenen Entzündungen zeichnen sich durch eine starke Infiltration eines typischen Sets an Immunzellen in die betroffenen Hautareale aus. Hierbei sind vor allem Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen), dendritische Zellen, eosinophile Granulozyten und Typ-2-lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems zu nennen, allerdings können auch andere T-Zell-Subtypen beteiligt sein [2]. Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis wird dabei den proinflammatorischen Zytokinen IL-4 und IL-13 zugeschrieben, die hauptsächlich von Th2-Zellen gebildet werden.

Eine detaillierte Beschreibung des zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus sowie des Krankheitsbildes der atopischen Dermatitis wird im Modul 3 aufgeführt.

### Wirkmechanismus von Dupilumab bei atopischer Dermatitis

Wie oben beschrieben nimmt die Überexpression von IL-4 und IL-13 eine zentrale Stellung im Pathomechanismus der atopischen Dermatitis ein. Damit kommen diese Zytokine bzw. ihre Rezeptoren als mögliche Angriffsziele bei der Behandlung der atopischen Dermatitis in Frage.

IL-4 bindet an die IL-4-Rezeptoren des Typs I und II, während IL-13 an den IL-4-Rezeptor des Typs II bindet [3]. Beide Rezeptoren setzen sich aus der Untereinheit IL-4-Rezeptor  $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ) und jeweils einer weiteren, rezeptorspezifischen Untereinheit zusammen (common gamma subunit ( $\gamma$ C) für Typ I bzw. IL-13-Rezeptor  $\alpha$ 1 für Typ-II-Rezeptoren) (Abbildung 1). Dupilumab bindet als rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper spezifisch an die IL-4R $\alpha$  Untereinheit des IL-4- und des IL-13-Rezeptors (Abbildung 1). Durch die Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation.

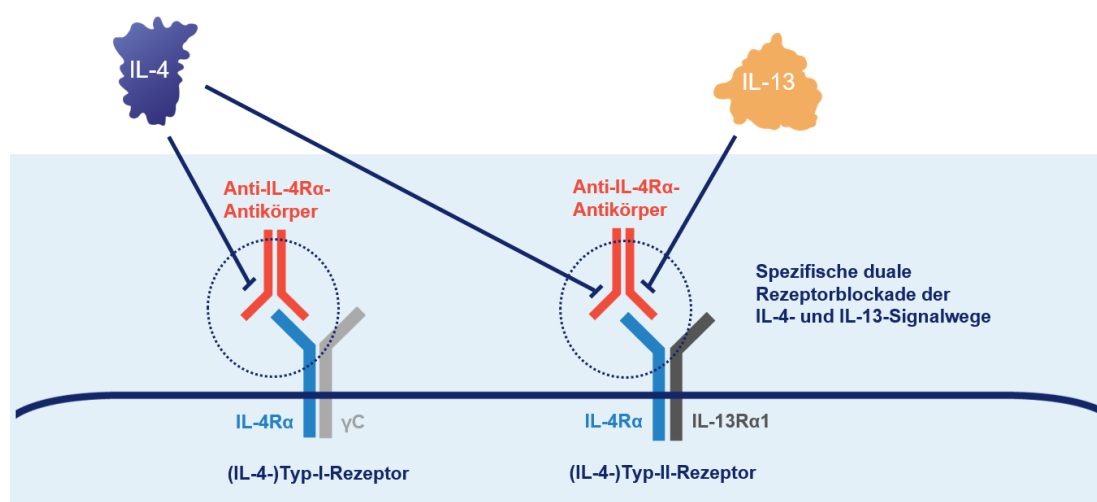


Abbildung 1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege.

$\gamma$ C: Common Gamma Subunit, IL: Interleukin, IL 4R $\alpha$ : IL 4-Rezeptor  $\alpha$ , IL 13R $\alpha$ 1: IL 13-Rezeptor  $\alpha$  1; (modifiziert nach [4]).



### *Pharmakodynamische Wirkung von Dupilumab*

Im Rahmen einer Reihe präklinischer und klinischer Studien mit Dupilumab konnte die Wirksamkeit einer IL-4R $\alpha$ -Blockade nachgewiesen werden. Sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen war die Behandlung mit Dupilumab mit einer Senkung der Konzentration von Typ-2-Immunitätsbiomarkern gegenüber den Ausgangswerten assoziiert. Zu diesen gehören u. a. das proinflammatorische Chemokin TARC (thymusaktivitätsreguliertes Chemokin, Synonym: CC-Chemokin-Ligand 17 (CCL17)), der Plasma-IgE-Spiegel und die Laktatdehydrogenase (LDH) [1, 5].

TARC wurde in mehreren Studien sowohl mit Kindern und Jugendlichen (von 4 bis 17 Jahren), als auch mit Erwachsenen als charakteristische, krankheitsspezifische Veränderung und Zeichen der Krankheitsaktivität im Serum nachgewiesen [6-8]. Eine Senkung des TARC-Spiegels ist daher mit einer Verringerung der Krankheitsaktivität assoziiert [1, 5]. Eine Abnahme der LDH, ein mit der Krankheitsaktivität und dem Schweregrad der AD assoziierter Biomarker [9], wurde ebenfalls bei Jugendlichen und Erwachsenen bei der Behandlung mit Dupilumab beobachtet [10]. Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Dupilumab sind laut EPAR bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar [10].

### *Pharmakokinetische Eigenschaften von Dupilumab*

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse (PK-Analyse) ist die absolute Bioverfügbarkeit von Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Asthma vergleichbar und liegt nach einer subkutanen Dosis im Bereich von 61 % bis 64 % [1, 5]. Die gewichtsadaptierte Gabe von Dupilumab bei Jugendlichen führt zu vergleichbaren Steady-State-Konzentrationen wie bei Erwachsenen. In den klinischen Studien zeigte sich, dass das pharmakokinetische Profil von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vergleichbar ist. Dies wurde auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [10].

### *Fazit*

Dupilumab, als rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, blockiert gleichzeitig zwei zentrale und proximale Faktoren im Th2-Zellen-abhängigen Pathomechanismus der atopischen Dermatitis. Mit der Zulassungserweiterung von Dupilumab steht Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis nun erstmalig eine langfristige systemische Therapieoption zur Verfügung. Als monoklonaler Antikörper hat Dupilumab einen spezifischen, gezielten und altersunabhängigen Wirkmechanismus [10]. Da die Effekte ausschließlich über die Blockade der IL-4- und IL-13-Rezeptoren vermittelt werden, kann davon ausgegangen werden, dass die pharmakologischen Eigenschaften wie Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar sind [10].

*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.*

Die deutsche und die europäische konsensbasierte Leitlinie empfehlen bei der Therapie der atopischen Dermatitis explizit die Verwendung eines Stufenschemas, wobei die entsprechenden Therapieoptionen nach Schweregrad, Lokalisation und evtl. Begleiterkrankungen oder medikamentösen Wechselwirkungen individuell eskaliert werden [11, 12]. Dabei werden die Therapiemaßnahmen der nächsthöheren Stufe jeweils zusätzlich zu den Maßnahmen der vorherigen Stufe angewendet (für Details siehe Modul 3).

Im Folgenden werden die im Stufenschema der Leitlinien aufgeführten zugelassenen und erstattungsfähigen Arzneimittel und deren Wirkmechanismen kurz dargestellt [11, 12].

### **Topische Therapeutika der Stufentherapie**

#### ***Basistherapie***

Zur Basistherapie gehören Hautpflegeprodukte wie Salben oder Öl-in-Wasser-Emulsionen, ggf. unter Zusatz von Harnstoff oder Glycerin. Ihre Anwendung soll der Hauttrockenheit entgegenwirken, die für die atopische Dermatitis typisch ist. Da die Basistherapeutika den Kosmetika zugeordnet werden und von der gesetzlichen Krankenkasse in der Regel auch nicht erstattet werden, erfolgt hier keine weitere Abhandlung.

#### ***Topische Glukokortikosteroide***

Allgemein wirken körpereigene Glukokortikosteroide antiinflammatorisch, antiproliferativ und immunmodulatorisch. Die insbesondere für die Behandlung der atopischen Dermatitis relevanten antiinflammatorischen Effekte beruhen im Wesentlichen auf der Eigenschaft, die Expression und Freisetzung zentraler Entzündungsmediatoren wie der proinflammatorischen Leukotriene oder Prostaglandine zu reduzieren [13]. Diese auch durch den therapeutischen Einsatz von Glukokortikosteroiden erzielten Effekte werden über unterschiedliche Signaltransduktionsvorgänge bewirkt [13]: Zum einen wird durch Bindung eines Glukokortikosteroid-Moleküls der zytoplasmatische Glukokortikosteroid-Rezeptor aktiviert und als Komplex in den Zellkern importiert, wo durch eine direkte Bindung an die DNA die Transkription verschiedener Zielgene beeinflusst werden kann. Ein weiterer Mechanismus besteht im Binden und Inhibieren von Transkriptionsfaktoren wie dem Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) durch den Glukokortikosteroid-Rezeptor-Komplex. Durch Inhibition von NF- $\kappa$ B kommt es in der Folge zur Reduktion der Expression verschiedener proinflammatorischer Faktoren wie Zytokinen, Chemokinen oder Proteinen, die eine wichtige Rolle bei der Zelladhäsion spielen.

Die topischen Glukokortikosteroide werden entsprechend ihrer Wirkstärke in vier Klassen eingeteilt: Klasse I – schwach wirksam, Klasse II – mittelstark wirksam, Klasse III – stark wirksam und Klasse IV – sehr stark wirksam [14]. In Deutschland sind zur Behandlung der atopischen Dermatitis eine Vielzahl an topischen Glukokortikosteroiden zugelassen. Beispielhaft genannt seien hier Hydrocortison (Systral Hydrocort<sup>®</sup>; [15]), Triamcinolonacetonid (TriamGalen Salbe; [16]), Prednicarbat (Dermatop<sup>®</sup>; [17]) und

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Clobetasolpropionat (Clobetasol acis®; [18]). Eine Auflistung aller zugelassener Glukokortikosteroide findet sich in der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Indexes (ATC-Index) [14].

***Calcineurininhibitoren***

In Deutschland sind zwei Calcineurininhibitoren zugelassen, Tacrolimus (z. B. Protopic®; [19, 20]) und Pimecrolimus (Elidel®; [21]).

***Tacrolimus***

Für Tacrolimus wurden verschiedene Mechanismen beobachtet, ihre Bedeutung für die Behandlung der atopischen Dermatitis ist allerdings nicht abschließend geklärt. So bindet Tacrolimus an ein spezifisches Zellplasma-Immophilin (FK506 binding protein 12) und hemmt dadurch in den T-Zellen kalziumabhängige Wege der Signaltransduktion. Dadurch wird die Bildung von IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 und anderen Zytokinen verhindert. Außerdem hemmt Tacrolimus die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen der Haut und aus basophilen und eosinophilen Granulozyten. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis war die Verbesserung des Hautzustandes während der Tacrolimusbehandlung verbunden mit einer Beeinträchtigung der Fc-Rezeptor-Expression (Fc: Fragment, kristallisierbar (Fragment, crystallizable)) auf den Langerhans-Zellen und einer Reduzierung ihrer übermäßig stimulierenden Wirkung auf T-Zellen [19, 20].

***Pimecrolimus***

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolaktam-Derivat von Ascomycin. Es ist ein zellselektiver Inhibitor der Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Pimecrolimus bindet an Macrophilin-12 und inhibiert die kalziumabhängige Phosphatase Calcineurin, wodurch die Bildung von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen gehemmt wird [21].

Beide Calcineurininhibitoren sind in Deutschland für die Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen. Allerdings gibt es sowohl für Tacrolimus als auch für Pimecrolimus Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V in Verbindung mit § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln vom G-BA [22]. Demnach gilt der Einsatz in der First-Line-Therapie als unwirtschaftlich.

**Systemische immunmodulierende Therapeutika der Stufentherapie*****Systemische Glukokortikosteroide***

Wie im Zuge des topischen Einsatzes von Glukokortikosteroiden zeigt auch deren systemische Verabreichung einen stark antiinflammatorischen, antiproliferativen und immunmodulatorischen Effekt. Die Wirkmechanismen sind dabei analog zu denen bei topischer Therapie, weshalb an dieser Stelle auf den entsprechenden Abschnitt verwiesen wird.

Systemische Glukokortikosteroide kommen zur Therapie der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen nur dann zum Einsatz, wenn topische Anwendungen aufgrund Therapieresistenz und einer aktuell gegebenen hohen Krankheitsschwere keine adäquate Behandlung mehr darstellen. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils sollte laut den Leitlinien zudem

nur ein kurzzeitiger Einsatz im Fall akuter Exazerbationen bei schweren Formen der atopischen Dermatitis erwogen werden. Kontrollierte klinische Studien liegen nicht vor [11, 12, 23]. Die Gesundheitsinformation des IQWiG zum Thema atopische Dermatitis äußert sich kritisch zum Einsatz von systemischen Glukokortikosteroiden: Sie betont, dass die Erkrankung nach Absetzen der Behandlung häufig in noch stärkerer Form zurückkommt (Rebound-Effekt) und dass bei längerer Einnahme schwere Nebenwirkungen auftreten können [24]. Systemische Glukokortikosteroide sollten daher nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden, und auch dann lediglich über einen Zeitraum von maximal zwei bis drei Wochen.

Die in Deutschland zur Therapie der atopischen Dermatitis zugelassenen Wirkstoffe aus der Gruppe der systemischen Glukokortikosteroide umfassen, aber sind nicht beschränkt auf Triamcinolon (Volon<sup>®</sup>; [25], Prednison (Prednison acis<sup>®</sup>; [26]) und Prednisolon (Prednisolon acis<sup>®</sup>; [27]).

### ***Ciclosporin***

Ciclosporin ist ein lipophiles cyclisches Polypeptid aus elf Aminosäuren, das als starkes Immunsuppressivum wirkt. Zur Therapie der schweren atopischen Dermatitis ist Ciclosporin seit 1997 zugelassen (z. B. Sandimmun<sup>®</sup>; [28]) und wird gemäß der Stufentherapie für erwachsene Patienten mit persistierender atopischer Dermatitis und schwer ausgeprägten Ekzemen empfohlen, für die topische Wirkstoffe allein aufgrund der Krankheitsschwere keine adäquate Behandlung mehr darstellen [11, 12, 23]. Laut der Fachinformation zu Sandimmun<sup>®</sup> ist Ciclosporin indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, wenn eine systemische Therapie erforderlich ist [28]. Laut Fachinformation wird die Anwendung von Ciclosporin außerhalb der Transplantationsindikation bei Kindern unter 16 Jahren nicht empfohlen [28]. Von Experten und den Leitlinien wird Ciclosporin jedoch als Off-Label-Therapieoption bei unter 18-Jährigen angesehen [11, 23, 29]. Dies bestätigen die im Modul 3, Abschnitt 3.2.3 dargestellten GKV-Routinedatenanalysen, die darauf hindeuten, dass Ciclosporin in der Praxis in dieser Altersgruppe kaum Anwendung zu finden scheint.

Der Wirkmechanismus von Ciclosporin besteht in der indirekten Inhibition von Calcineurin und der damit einhergehenden Reduktion der Aktivität und Infiltration von T-Zellen in die von atopischer Dermatitis betroffenen Hautareale [30]: Ciclosporin bildet zusammen mit dem zytoplasmatischen Rezeptorprotein Cyclophilin-1 einen Komplex, welcher an Calcineurin bindet und dessen Phosphatase-Aktivität inhibiert [31]. Calcineurin spielt eine zentrale Rolle in der Aktivierung und Differenzierung von T-Zellen und reguliert u. a. die Aktivität der Familie der Transkriptionsfaktoren Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT). Die Inhibition von NFAT durch Ciclosporin bewirkt eine verringerte Freisetzung proinflammatorischer Cytokine wie IL-1, IL-2, IL-4, IL-8 und Interferon  $\gamma$  und kann so eine Verbesserung in der Symptomatik der atopischen Dermatitis bewirken [31].

Aufgrund der bei längerer Anwendung gehäuft auftretenden und potenziell schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie z. B. ausgeprägte Hypertonie und Nierenschädigung, wird durch mehrere Leitlinien von einer Langzeittherapie mit Ciclosporin abgeraten [23, 32]. Die deutsche Leitlinie empfiehlt bei gutem Ansprechen eine

Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten sowie einen Auslassversuch nach spätestens 2 Jahren [11]. Auch die Gesundheitsinformation des IQWiG stellt fest, dass aufgrund der möglichen Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen länger als sechs Monate mit Ciclosporin behandelt wird [24]. In der Fachinformation zu Sandimmun® wird hierzu ausgeführt, dass bei Einhalten der Überwachungsrichtlinien, eine Behandlung mit Ciclosporin bis zu 1 Jahr wirksam und gut verträglich sein kann [28].

### **Weitere zur Behandlung der atopischen Dermatitis und ihrer Symptome bzw. Komplikationen zugelassene Arzneimittel**

Juckreiz ist eines der Leitsymptome der atopischen Dermatitis, Infektionen bilden eine der häufigsten Komplikationen. Daher empfiehlt die Leitlinie [11], die zur Verfügung stehenden Arzneimittel ggf. individuell zusätzlich zur Stufentherapie einzusetzen.

In Deutschland sind zahlreiche topische als auch systemische Präparate zur Behandlung des Juckreizes und zur Behandlung von Infektionen der Haut zugelassen. Der nachfolgende Abschnitt beschäftigt sich mit den am häufigsten angewendeten Arzneimittel, die in der Behandlungsroutine dieser Symptome bzw. Komplikationen der atopischen Dermatitis angewendet werden aber nicht explizit im Stufenschema genannt werden.

#### ***Antipruriginöse und antientzündliche Externa***

##### *Polidocanol*

Polidocanol (z. B. Macrogollaurylether (Optiderm® [33])) ist ein Oberflächenanästhetikum und wirkt schmerz- und juckreizstillend. Es ist in der Kombination mit Harnstoff zugelassen als unterstützende Behandlung bei Hauterkrankungen mit trockener oder juckender Haut wie z. B. der atopischen Dermatitis.

##### *Gerbstoffe*

Gerbstoffe (z. B. Phenol-Methanal-Harnstoff-Polykondensat (Tannolact® Creme [34]) haben eiweißfällende Wirkung, aus der sich adstringierende, gerbende und schorfbildende Eigenschaften ergeben. Darüber hinaus wirken sie juckreizlindernd und schmerzstillend.

##### *Zink*

Zinkhaltige Externa (z. B. Zinkpasten [35]) haben einen adstringierenden, antiinflammatorischen und kühlenden Effekt [11]. Die deutsche Leitlinie spricht mangels kontrollierter Studien keine Empfehlung zur Anwendung von Zink aus, empfiehlt aber seinen Einsatz in Basistherapeutika.

##### *Schieferöl (Bituminosulfonate)*

Sulfoniertes Schieferöl (z. B. Ichtholan® [36]) wirkt schwach antiphlogistisch, antibakteriell und antimykotisch. Es stimuliert neutrophile Granulozyten und hemmt die Leukozytenmigration, Sauerstoffradikalbildung und Freisetzung chemotaktischer Faktoren.

### ***Antibakterielle Substanzen***

Antibiotika können sowohl topisch als auch systemisch angewendet werden. Als topisches Antibiotikum steht beispielsweise Fusidinsäure zur Verfügung. Fusidinsäure hemmt die bakterielle Proteinsynthese, wodurch es zu einem Zusammenbruch der Zellwandstruktur und damit zum Absterben der Organismen kommt [37]. Bei den systemischen Antibiotika sind u. a. Cefalexin (Cephalex-CT<sup>®</sup> [38]), Amoxicillin (Amoxi-saar<sup>®</sup> [39]) und Cefuroxim (Cefuroxim-CT<sup>®</sup> [40]) zu nennen, welche alle die bakterielle Zellwandsynthese hemmen und damit bakterizid wirken.

### ***Antihistaminika***

H<sub>1</sub>-Antihistaminika blockieren den H<sub>1</sub>-Histaminrezeptor [11]. Speziell für die systemische Anwendung bei atopischer Dermatitis sind in Deutschland Hydroxyzin (z. B. AH 3<sup>®</sup> Tabletten; [41]) und Dimetindenmaleat [42] zugelassen. Obwohl die deutsche Leitlinie keine Evidenz für den Nutzen von H<sub>1</sub>-Antihistaminika bei der Behandlung des Juckreizes sieht, rechtfertigt sie deren Anwendung bei schweren, akuten Exazerbationen [11].

### **Zusammenfassung**

Eine kurative Therapie der atopischen Dermatitis ist bei derzeitigem Stand der medizinischen Forschung noch nicht möglich. Zur Behandlung der Symptomatik gibt es eine Reihe von Therapieoptionen, denen jedoch kein immunspezifischer Wirkmechanismus zugrunde liegt. Vor allem bei jugendlichen Patienten mit chronischen, schwer ausgeprägten Formen der atopischen Dermatitis steht daher am Ende noch häufig ein unbefriedigender Therapieerfolg hinsichtlich des Entzündungsgeschehens und der klinischen Symptomatik. Die einzig verfügbaren Therapieoptionen für diese Patienten, bei denen topische Behandlungen alleine versagen, bestehen im Wesentlichen in der kurzfristigen Gabe von sehr stark wirksamen TCS oder im Ausnahmefall von OCS oder von Ciclosporin. Aufgrund der teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen muss eine Therapie mit diesen Arzneimitteln jedoch trotz des chronischen Charakters der atopischen Dermatitis zeitlich eng begrenzt werden.

Mit der Zulassungserweiterung des vollständig humanen Antikörpers Dupilumab steht nun ein langfristig anwendbarer und gut verträglicher neuer Wirkstoff zur Verfügung, der direkt und spezifisch in den Pathomechanismus vielfältiger Entzündungsprozesse eingreift. Anders als die bisher verfügbaren Therapien geht Dupilumab über die reine kurzfristige Symptombehandlung hinaus und adressiert damit den medizinischen Bedarf dieser schwer zu therapierenden jugendlichen Patientenpopulation.

## **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*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 <sup>a</sup>
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen* ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	nein	01.08.2019	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. *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.“ Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Anwendungsgebietserweiterung der Jugendlichen.			

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

Die Angaben wurden den aktuellen Fachinformationen zu Dupixent<sup>®</sup> mit dem Stand August 2019 entnommen [1, 5].

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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
<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 <math>\geq 150</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> und/oder FeNO-Werte <math>\geq 20</math> ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von <math>\geq 150</math> und <math>\geq 300</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> sowie FeNO Werte von <math>\geq 25</math> und <math>\geq 50</math> ppb.</p>	06.05.2019
*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.“ Die Erstzulassung bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen.	

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 den aktuellen Fachinformationen zu Dupixent<sup>®</sup> mit dem Stand August 2019 entnommen [1, 5].

### 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 den Fachinformationen zu Dupixent<sup>®</sup> sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.



Informationen zum Wirkmechanismus von Dupixent® und der Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus bei Jugendlichen und Erwachsenen sind aus den entsprechenden Fachinformationen und dem EPAR 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 Deutschland GmbH (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG (2011): Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol*; 127(5):1110-8.
3. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
4. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*; 15(1):35-50.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gu CY, Gu L, Dou X (2015): Serum levels of thymus and activation-regulated chemokine can be used in the clinical evaluation of atopic dermatitis. *International journal of dermatology*; 54(7):e261-5.
7. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. (2001): Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol*; 107(3):535-41.
8. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A (2012): Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*; 23(3):278-84.
9. Kou K, Aihara M, Matsunaga T, Chen H, Taguri M, Morita S, et al. (2012): Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*; 304(4):305-12.
10. European Medicines Agency (EMA) (2019): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 21.08.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges; 14(1):e1-75.
12. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol; 32(5):657-82.
13. Rhen T, Cidlowski JA (2005): Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. N Engl J Med; 353(16):1711-23.
14. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/azneimittel/>.
15. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2005): Systral Hydrocort 0,5 % Creme; Fachinformation. Stand: 09.2017 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. GALENpharma GmbH (1993): TriamGalen Salbe; Fachinformation. Stand: 11.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1985): Dermatop Creme Fachinformation. Stand: 08.2018 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. acis Arzneimittel GmbH (2003): Clobetasol acis Creme; Fachinformation. Stand: 12.2018 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH (2018): Takrozem 1 mg/g Salbe; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 21.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: 06.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2002): Elidel 10 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: 06.2015 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-519/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2019-02-14.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-519/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2019-02-14.pdf).
23. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol; 32(6):850-78.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Neurodermitis - Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen (Gesundheitsinformation.de). [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
25. Dermapharm AG (1989): Volon 4/8/16 mg; Fachinformation. Stand: 01.2019 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. acis Arzneimittel GmbH (1999): Prednison acis; Fachinformation. Stand: 08.2017 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. acis Arzneimittel GmbH (1998): Prednisolon acis; Fachinformation. Stand: 04.2017 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Novartis Pharma GmbH (1997): Sandimmun Optoral Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 07.2015 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

29. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A (2014): The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(29-30):509-20, i.
30. Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, Finney R, et al. (2014): Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol*; 133(6):1626-34.
31. Sieber M, Baumgrass R (2009): Novel inhibitors of the calcineurin/NFATc hub - alternatives to CsA and FK506? *Cell communication and signaling : CCS*; 7:25.
32. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. (2012): Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 26(9):1176-93.
33. Almirall Hermal GmbH (1991): Optiderm; Fachinformation. Stand: 07.2015 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Galderma Laboratorium GmbH (1993): Tannolact Creme; Fachinformation. Stand: 06.2018 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. acis Arzneimittel GmbH (2010): Miconazol acis Zinkpaste; Fachinformation. Stand: 07.2018 [Zugriff: 26.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Ichthyol-Gesellschaft (2009): ICHTHOLAN 10 %; Fachinformation. Stand: 10.2013 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. acis Arzneimittel GmbH (2007): Fusidinsäure acis Creme; Fachinformation. Stand: 07.2017 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. AbZ-Pharma GmbH (1990): Cephalex-CT Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 04.2018 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. CHEPHASAAR Chem.-pharm. Fabrik GmbH (2003): Amoxi-saar plus; Fachinformation. Stand: 06.2016 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. ratiopharm GmbH (1999): Cefuroxim AbZ Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 07.2018 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. UCB Pharma GmbH (1993): AH 3 N Tabletten; Fachinformation. Stand: 12.2016 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Gebro Pharma GmbH (1981): Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02.2018 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.