

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.11.2019

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACAAI	<i>American College of Allergy, Asthma, and Immunology</i>
AD	Atopische Dermatitis
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen (<i>Chronic rhinosinusitis sin nasal polyps</i>)
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPOS	Europäisches Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (<i>European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps</i>)
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IgE	Immunglobulin E
IgG4	Immunglobulin G4
IL	Interleukin
INCS	Intranasale Kortikosteroide
NC	Nasale Kongestion/Obstruktion (<i>Nasal congestion/obstruction</i>)
NNH-OP	Nasennebenhöhlenoperation
NP	Nasenpolypen
NSAID-ERD	Analgetika-Intoleranz-Syndrom (<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug ex-acerbated respiratory disease</i>)
OCS	Orale Kortikosteroide
PZN	Pharmazentralnummer
S2k-Leitlinie	Konsensbasierte Leitlinie der Entwicklungsstufe S2
SCS	Systemische Kortikosteroide
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha (<i>Tumor necrosis factor alpha</i>)
tRNA	Transfer-Ribonukleinsäure (<i>Transfer ribonucleic acid</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
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 Spritzen)
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 Spritzen)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Ein weiteres, bereits zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab ist die Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1]. Die Zulassung für Erwachsene wurde am 26.09.2017, die Anwendungsgebietserweiterung für Jugendliche ab 12 Jahren am 01.08.2019 durch die Europäische Kommission erteilt.

Des Weiteren ist Dupilumab zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation¹. Die Zulassung in dieser Indikation im europäischen Wirtschaftsraum wurde am 06.05.2019 erteilt.

¹ Das vollständige Anwendungsgebiet lautet: 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 fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin (IL)-4 und IL-13 hemmt. Durch die Blockade der IL-4-Rezeptor-alpha-Kette wird sowohl der IL-4-Signalweg über den Typ-I-Rezeptor (IL-4-Rezeptor-alpha/gemeinsame Gamma-Kette) als auch der IL-4-/IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4-Rezeptor-alpha/ IL-13-Rezeptor-alpha) durch Dupilumab gehemmt [1, 2]. IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie AD, Asthma und CRSwNP [3, 4].

Zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen bei CRSwNP

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen, die durch das Vorhandensein endoskopisch erkennbarer Nasenpolypen (NP) gekennzeichnet ist. Spezifische Symptome dauern bei dieser chronischen Erkrankung per Definition über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen an. Die Symptome der CRSwNP sind nasale Kongestion/Obstruktion (NC), Gesichtsdruck oder -schmerz, anteriore oder posteriore Rhinorrhoe sowie der Verschlechterung oder dem Verlust des Geruchssinns. [5, 6].

Von der CRSwNP abzugrenzen, ist die chronische Rhinosinusitis (CRS) *ohne* Nasenpolypen (CRSsNP). Diese beiden klinischen Phänotypen der CRS unterscheiden sich neben dem Vorhandensein bzw. dem Fehlen von Nasenpolypen auch in ihrer Pathogenese. Während die CRSsNP durch sehr heterogene inflammatorische Prozesse verursacht wird, liegt bei der CRSwNP vorrangig eine Typ-2-Inflammation vor, die letztlich auch in der Ausbildung der Nasenpolypen resultiert [3, 4].

CRSwNP tritt häufig gemeinsam mit anderen Erkrankungen auf, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wobei Asthma die häufigste dieser Komorbiditäten darstellt. Zudem kann bei Betroffenen mit CRSwNP eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID-ERD) bestehen [6].

Die Pathogenese der CRSwNP gilt als multifaktoriell. So liegt auf der einen Seite eine genetische Prädisposition vor, auf der anderen Seite spielen histologischen Studien zu Folge eine defekte Barrierefunktion des Nasenepithels, ein Ungleichgewicht des nasalen Mikrobioms, mukoziliäre Dysfunktion und eine gestörte Immunantwort bei der Entstehung der chronischen Entzündung zusammen [7].

Typ-2-Inflammation und Gewebeumbau

Die CRSwNP ist geprägt durch eine übersteigerte Typ-2-Inflammation, d.h.

- die Polarisation von Th0-Zellen zu Typ-2-T-Helferzellen (Th2),
- eine hohe lokale Produktion von Immunglobulin E (IgE),
- erhöhte IL-4-, IL-5- und IL-13-Level sowie

- eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Gewebe der Nase/Nasennebenhöhle bis hin zu einer Eosinophilie, die sogar im Blut nachweisbar ist

Die Überproduktion der Typ-2-Zytokine IL-4 und IL-13 tragen entscheidend zum epithelialen Gewebeumbau („Tissue Remodeling“) und zur Polypenbildung bei CRSwNP bei. Der Gewebeumbau wird u.a. durch die alternative Aktivierung von Makrophagen zu M2-Makrophagen induziert, die den Fibrinabbau im Epithel hemmen [6].

Eine detaillierte Beschreibung des pathophysiologischen Mechanismus sowie des Krankheitsbilds der CRSwNP befindet sich in Modul 3D des vorliegenden Dokuments.

Wirkmechanismus von Dupilumab bei CRSwNP

Die übersteigerte Expression von IL-4 und IL-13 nimmt eine zentrale Stellung bei der Entstehung von Erkrankungen mit Typ-2-Inflammation ein (s. Abbildung 2-1). So sind diese Zytokine bzw. ihre Rezeptoren mögliche Angriffsziele bei der Behandlung der CRSwNP, der vorrangig eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt [8]. Dupilumab ist ein humaner Antikörper, der der Signaltransduktionsaktivität von IL-4 und IL-13 entgegenwirkt und somit genau diesen zentralen Mechanismus direkt hemmt.

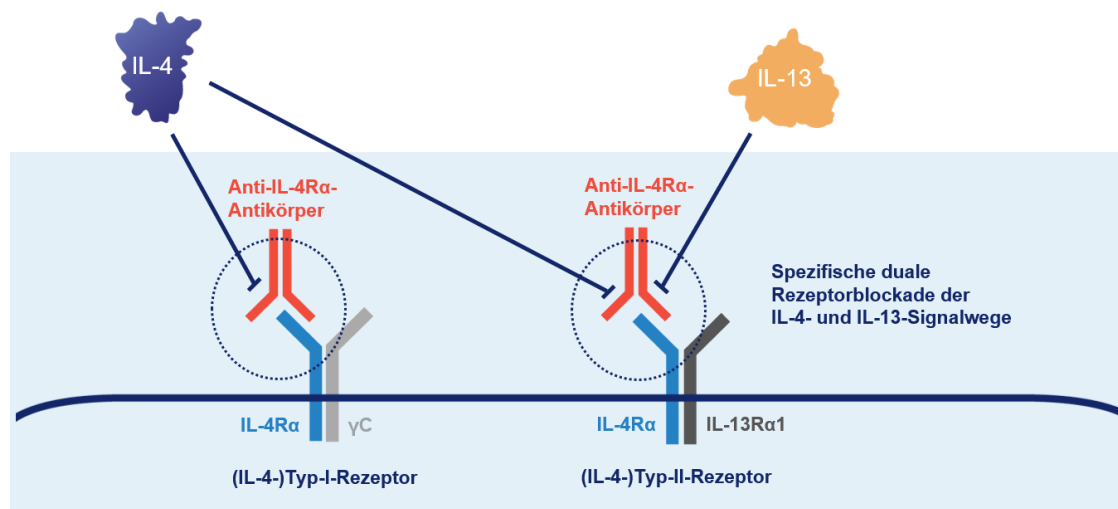


Abbildung 2-1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege

γC: Common Gamma Chain (gemeinsame Gamma-Kette), IL: Interleukin, IL-4Rα: IL-4-Rezeptor-alpha, IL-13Rα1: IL-13-Rezeptor-alpha-1; (modifiziert nach [9]).

Dupilumab bindet spezifisch an die IL-4-Rezeptor-alpha (IL-4Rα) Untereinheit (s. Abbildung 2-1). Diese ist Bestandteil sowohl des IL-4-Rezeptors (Typ-I-IL-4-Rezeptor), als auch des IL-4/IL-13-Rezeptors (Typ-II-IL-4-Rezeptor) [9]. Damit inhibiert Dupilumab sowohl die IL-4- als auch die IL-13-vermittelte Signaltransduktion.

In präklinischen und klinischen Studien wurde die Wirksamkeit einer IL-4-Rezeptor-alpha-Blockade durch Dupilumab sowohl bei AD als auch Asthma mit Typ-2-Inflammation und CRSwNP gezeigt. Die Beobachtung, dass AD, Asthma und CRSwNP häufig als Komorbiditäten auftreten, sowie die Wirksamkeit von Dupilumab bei diesen Krankheitsbildern legen nahe, dass der Pathogenese dieser Typ-2-Erkrankungen eine ähnliche inflammatorische Reaktion zugrunde liegt, in welcher die Zytokine IL-4 und IL-13 eine zentrale Rolle spielen [8].

Die Ergebnisse der Phase-III-Studien, welche die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sind in Modul 4D des vorliegenden Dossiers detailliert beschrieben. Mit der Zulassung vom 24.10.2019 ist Dupilumab der erste Antikörper, der diesen Patienten mit schwerer CRSwNP als zugelassene Therapieoption zur Verfügung steht und adressiert damit den hohen medizinischen Bedarf zur Behandlung schwerer CRSwNP, die mit den bisherigen Therapieoptionen nur unzureichend behandelt werden konnte.

Zusammenfassend wirkt Dupilumab der bei CRSwNP zugrundeliegenden Typ-2-Inflammation entgegen, indem es sowohl die IL-4- als auch die IL-13-vermittelten Signaltransduktionswege hemmt. Durch die zielgerichtete Hemmung der Signalwege dieser beiden Zytokine wirkt Dupilumab direkt dem IL-4 und IL-13-vermittelten Gewebeumbau und damit der Polypenbildung entgegen.

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.

Zur Behandlung der CRSwNP laut Fachinformation zugelassen sind die intranasalen Kortikosteroide (INCS) Mometasonfuroat [10] und Budesonid [11]. Systemische Kortikosteroide (SCS) sind ebenfalls von der Zulassung umfasst. Laut deutscher S2k-Leitlinie [12] kommt zur medikamentösen Behandlung der CRSwNP außerdem eine längerdauernde antibiotische Therapie mit Doxycyclin in Frage. Als zusätzliche Therapieoptionen kann gemäß deutscher S2k-Leitlinie bei Versagen der konservativen Therapien die Off-Label-Behandlung mit den Biologika Omalizumab, Mepolizumab oder Reslizumab sinnvoll sein [12].

Dupilumab ist das erste und bisher einzige Biologikum mit einer Marktzulassung im Anwendungsgebiet CRSwNP.

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der zur Behandlung zur Verfügung stehenden Wirkstoffe erläutert. Die Angaben zum Wirkmechanismus entstammen hauptsächlich den jeweiligen Fachinformationen.

Intranasale Kortikosteroide (INCS)

INCS wirken lokal entzündungshemmend und antiallergisch, indem sie die Freisetzung von Entzündungsmediatoren an der Nasenschleimhaut hemmen. Mometasonfuroat wirkt beispielsweise durch Hemmung der Leukotrienfreisetzung aus Leukozyten der allergischen Reaktion entgegen. Außerdem inhibiert es die Freisetzung von Zytokinen, wie IL-4, IL-5 und IL-13 aus Th2-Zellen, sowie die Bildung von IL-1, IL-5, IL-6 und TNF-alpha [10]. Somit wirkt Mometasonfuroat nicht nur gezielt auf die Typ-2-Inflammation, sondern auf unterschiedliche entzündliche Prozesse. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der INCS gehören Epistaxis (Nasenbluten), trockene Nase, Nasenreizungen, Kopfschmerzen und Husten [13]. Bei Patienten mit CRSwNP bewirken INCS eine Verbesserung der subjektiven Symptomatik [12]. INCS verringern die Polypengröße, was zu einer Verbesserung der durch die Polypen verursachten Verengung der Nasengänge führen kann sowie eine Verringerung der postoperativen Rezidivrate bewirken kann [13]. Durch ausgeprägte Nasenpolypen kann aber auch die fachgerechte Verteilung von INCS behindert werden und damit die Wirkung stark begrenzt sein

Dupilumab wird als Add-on-Therapie zu INCS angewendet. Im Gegensatz zur lokal begrenzten Wirkung der INCS wirkt Dupilumab systemisch und zielgerichtet. Dupilumab hemmt dabei die der CRSwNP zugrunde liegende Typ-2-Inflammation und wirkt dem Gewebeumbau und damit der Entstehung der Nasenpolypen entgegen.

Systemische Kortikosteroide (SCS)

SCS beeinflussen dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Die Wirkung von Prednisolon bei Atemwegsobstruktion beispielsweise beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität [14].

Bei Patienten mit CRSwNP können SCS die Polypengröße und nasalen Symptome reduzieren [12]. Der maximale Behandlungseffekt mit SCS wird in der Regel 2 Wochen nach Beginn der Behandlung erreicht, die Dauer dieser Effekte ist jedoch auf wenige Wochen nach Absetzen begrenzt [15]. Die klinische Wirksamkeit nimmt mit zunehmender Anzahl der SCS-Zyklen ab [12]. Daher ist ein längerfristiger Einsatz von SCS bei Patienten mit CRSwNP nicht sinnvoll [16].

Außerdem kann der Einsatz von SCS mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der SCS-Therapie gehören die Entwicklung eines Diabetes mellitus, Osteoporose, Bluthochdruck, Gewichtszunahme, Hautveränderungen, Stimmungsschwankungen, Schlafprobleme, Glaukome sowie das Cushing-Syndrom. Aktuelle Untersuchungen bei Patienten mit Asthma weisen darauf hin, dass jede Gabe von SCS (in diesem Fall orale Kortikosteroide, OCS) unabhängig von Dauer und Dosis, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen führt [17]. Bereits eine kurzzeitige Behandlung mit OCS erhöht das Risiko der Patienten an einer Sepsis zu erkranken, eine venöse

Thromboembolie oder eine Fraktur zu erleiden, deutlich [18]. Daher gilt es, die Gabe von SCS möglichst zu vermeiden.

Zusammenfassend adressieren SCS zwar die systemische Entzündung, wirken aber nicht zielgerichtet auf die der CRSwNP zugrundeliegende Typ-2-Inflammation und sollten aufgrund erheblicher Nebenwirkungen so weit wie möglich vermieden werden.

Dupilumab wird angewendet als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Im Gegensatz zu SCS wirkt Dupilumab gezielt auf die zugrundeliegenden Entzündungsprozesse und ist als Dauertherapie geeignet. Außerdem zeichnet sich Dupilumab, gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil, aus.

Antibiotika

Doxycyclin wirkt bakteriostatisch, indem es die Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNA an der 30S-Untereinheit des Ribosoms hemmt [19].

Laut deutscher S2k-Leitlinie kann bei Patienten mit CRSwNP und Rezidivpolyposis eine Doxycyclin-Therapie in Erwägung gezogen werden [12] und auch das Europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) nennt Doxycyclin als Therapieoption [20]. Die vorliegende Evidenz für die Wirksamkeit einer solchen Therapie ist allerdings sehr gering, die Empfehlung der deutschen S2k-Leitlinie basiert auf einer einzigen RCT mit 47 Patienten [15]. Andere Antibiotika als Doxycyclin werden in der deutschen S2k-Leitlinie zur Therapie der CRSwNP nicht empfohlen [12]. Antibiotika sind generell nicht als Dauertherapie geeignet. Zu den bekannten Nebenwirkungen von Doxycyclin gehören gastrointestinale Ereignisse sowie unerwünschte Reaktionen der Haut [21].

Biologika

Dupilumab ist das erste und bisher einzige Biologikum mit Marktzulassung im Anwendungsgebiet schwere CRSwNP. Laut aktueller deutscher S2k-Leitlinie können ausgewählte Biologika jedoch bei Versagen etablierter Therapieformen im Einzelfall zur Off-Label-Behandlung von Patienten mit CRSwNP eingesetzt werden [12].

Zur Behandlung der zugrundeliegenden Typ-2-Inflammation kommt prinzipiell die Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab oder einem der beiden Anti-IL-5-Antikörper Reslizumab und Mepolizumab infrage. Allerdings liegt bisher für keines der genannten Biologika eine Marktzulassung zur Behandlung von Patienten mit CRSwNP vor.

Im Rahmen der Entwicklung des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab zur Behandlung von Patienten mit Asthma wurde als günstige Nebenwirkung eine Verkleinerung der Nasenpolypen bei Patienten mit komorbider CRSwNP beschrieben [22]. Die Phase-III-Studien POLYP 1 und POLYP 2 zur Untersuchung von Omalizumab bei Patienten mit CRSwNP sind abgeschlossen und nach Präsentation der Ergebnisse beim ACAAI 2019 Annual Scientific Meeting wird die zugehörige Volltextpublikation erwartet. Die Anti-IL-5-

Antikörper Reslizumab und Mepolizumab bewirken eine messbare Reduktion des IL-5 Spiegels im Nasensekret sowie eine Reduktion der Polypengröße und eine Verbesserung des CT-Befundes [5].

Die Anti-IL-5- und Anti-IgE-Therapie zielen jeweils auf einen speziellen Teilbereich der durch Typ-2-Inflammation vermittelten Immunreaktion ab. Die Wirkung von Dupilumab ist dagegen breiter. Indem es die IL-4- und IL-13-Signalwege blockiert, hemmt Dupilumab die Schlüsselsignale, die zum epithelialen Gewebeumbau und der Polypenbildung führen bzw. führen würden [23].

Zusammenfassend werden Biologika aufgrund vielversprechender erster Evidenz bereits zur Off-Label-Behandlung der schweren CRSwNP empfohlen, wenn die Patienten trotz wiederholter Nasennebenhöhlenoperationen (NNH-OPs) Rezidive entwickeln, weiterhin von schweren Symptomen belastet werden und unter Ausreizung aller verfügbaren Therapien keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wurde. Allerdings verhindert das Fehlen von Zulassungen von Biologika im Anwendungsgebiet den einfachen Zugang für die meisten Patienten mit einer unzureichend kontrollierten, schweren CRSwNP. Es besteht daher ein ganz erheblicher therapeutischer Bedarf an einer zielgerichteten Therapie, die eine wirksame und sichere Langzeitbehandlung von Patienten mit unzureichend kontrollierter, schwerer CRSwNP bietet. Mit der Zulassungserweiterung vom 24.10.2019 durch die Europäische Kommission ist Dupilumab das erste Biologikum, welches für die Therapie von unzureichend kontrollierter, schwerer CRSwNP regelhaft zur Verfügung steht und diesen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf erfüllt.

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
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	nein	24.10.2019	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu Dupixent[®] mit dem Stand Oktober 2019 entnommen.

Die Zulassungserweiterung von Dupixent[®] im europäischen Wirtschaftsraum Europa für das o.g. Anwendungsgebiet erfolgte im Rahmen eines zentralen Verfahrens zur Erweiterung der therapeutischen Indikation (Type II-Variation). Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Dupixent[®] im o.g. Anwendungsgebiet wurde am 24.10.2019 erteilt.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen ^a , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
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. Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/ μ l und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/ μ l sowie FeNO Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.	06.05.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ^a ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	01.08.2019
a: 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 am 26.09.2017 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen, die Zulassungserweiterung am 01.08.2019 nur auf die Jugendlichen.	

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[®] mit dem Stand Oktober 2019 entnommen [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.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation zu Dupixent® [1] sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

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

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an

1. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2019; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Dougherty RH, Fahy JV (2009): Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*; 39(2):193-202.
3. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. (2006): Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*; 61(11):1280-9.
4. Van Bruaene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. (2008): T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 121(6):1435-41, 41.e1-3.
5. Kato A (2015): Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*; 64(2):121-30.
6. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC (2016): Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*; 4(4):565-72.
7. Kim DW, Cho SH (2017): Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy, asthma & immunology research*; 9(4):299-306.
8. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017): Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert review of clinical immunology*; 13(5):425-37.
9. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 15(1):35-50.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. MSD SHARP & DOHME GMBH (1998): NASONEX®; Fachinformation. Stand: 12/2017 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. acis Arzneimittel GmbH (1984): Budesonid acis® Nasenspray; Fachinformation. Stand: 04/2017 [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017): Rhinosinusitis S2k-Leitlinie.
13. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ (2005): Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 115(5):1017-23.
14. ratiopharm GmbH (2002): Prednisolon-ratiopharm® 5 mg / 50 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 08/2017 [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. (2010): Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 125(5):1069-76.e4.
16. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. (2016): International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*; 6 Suppl 1:S22-209.
17. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M (2018): Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 141(1):110-6.e7.
18. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. (2017): Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*; 357:j1415.
19. AbZ-Pharma GmbH (1996): Doxycyclin AbZ 200 mg Tabletten.; Fachinformation. Stand: 11/2016 [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, Hopkins C, Mullol J, Philpott C, et al. (2019): EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology*; 57(3):162-8.
21. Heumann Pharma (1990): Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten / Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 05/2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Bachert C, Holtappels G (2015): Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis, konservative Therapieoptionen. *Laryngo-Rhino-Otol*; 94(S 01):S32-S63.
23. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. (2016): Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *Jama*; 315(5):469-79.