

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.12.2020

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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
EPAR	European Public Assessment Report
γ C	Gemeinsame Gamma-Kette
IL-4R α	IL-4-Rezeptor-alpha
LDH	Laktatdehydrogenase
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin, Synonym: CC-Chemokin-Ligand 17 (CCL17)
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 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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)
14350152	EU/1/17/1229/014	200 mg	2 Fertigpens
14350169	EU/1/17/1229/016	200 mg	6 Fertigpens
14350175	EU/1/17/1229/018	300 mg	2 Fertigpens
14350181	EU/1/17/1229/020	300 mg	6 Fertigpens

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 (Dupixent[®]) 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 und gemeinsame Gamma-Kette) als auch der IL-4-/IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4-Rezeptor-alpha und IL-13-Rezeptor-alpha) durch Dupilumab gehemmt [1, 2]. IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt. Dazu gehören Erkrankungen wie atopische Dermatitis, Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) [3, 4].

Dupilumab ist als erster Antikörper in dem Indikationsgebiet atopische Dermatitis bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ab 6 Jahren zugelassen [1, 5]. Die Zulassung für Erwachsene wurde am 26.09.2017, die Anwendungsgebietserweiterungen für Jugendliche ab 12 Jahren am 01.08.2019 und für Kinder ab 6 Jahren am 25.11.2020 durch die Europäische Kommission erteilt.

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Kinder von 6 bis 11 Jahren mit 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. Der Entstehung und dem Verlauf der atopischen Dermatitis liegen genetische Faktoren (z. B. Hautbarrieredefekte), immunologische Veränderungen und umweltbedingte Auslösefaktoren zugrunde [6].

Auf zellbiologischer Ebene findet in den betroffenen Hautarealen ein komplexes Wechselspiel zwischen Haut- und Immunzellen, Zytokinen (insbesondere Chemokinen) sowie weiteren Faktoren statt. Generell ist die atopische Dermatitis von einer Typ-2-Inflammation geprägt. Diese Typ-2-Inflammation ist allen Patienten mit atopischer Dermatitis gemein und betrifft sowohl Erwachsene und Jugendliche als auch Kinder [7, 8].

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 T-Helferzellen des Typs 2 (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 [9]. 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 [8].

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

Wirkmechanismus von Dupilumab bei atopischer Dermatitis

Wie oben beschrieben, nimmt die Überexpression von IL-4 und IL-13 im Rahmen einer Typ-2-Inflammation eine zentrale Stellung im Pathomechanismus der atopischen Dermatitis ein. Damit kommen diese Zytokine bzw. ihre Rezeptoren als Zielstrukturen zur Behandlung der atopischen Dermatitis im Rahmen einer gezielten Immuntherapie 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 [10]. Beide Rezeptoren setzen sich aus der Untereinheit IL-4-Rezeptor-alpha (IL-4R α) und jeweils einer weiteren, receptorspezifischen Untereinheit zusammen (gemeinsame Gamma-Kette (γ C) für Typ-I-Rezeptoren bzw. IL-13-Rezeptor-alpha-1 für Typ-II-Rezeptoren; siehe Abbildung 2-1). Dupilumab bindet als rekombinanter, humaner,

monoklonaler IgG4-Antikörper spezifisch an die IL-4R α Untereinheit des IL-4- und des IL-13-Rezeptors (Abbildung 2-1). Durch die Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge kann Dupilumab grundlegende Mechanismen der Typ-2-Inflammation, wie die Th2-Zelldifferenzierung, IgE-Produktion von B-Zellen oder die Aktivierung von M2-Makrophagen gezielt unterbinden. Weiterhin kann Dupilumab mit der Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktion auch das Gefäßendothel beeinflussen und hier beispielsweise die Zellmigration in entzündetes Gewebe verringern [11].

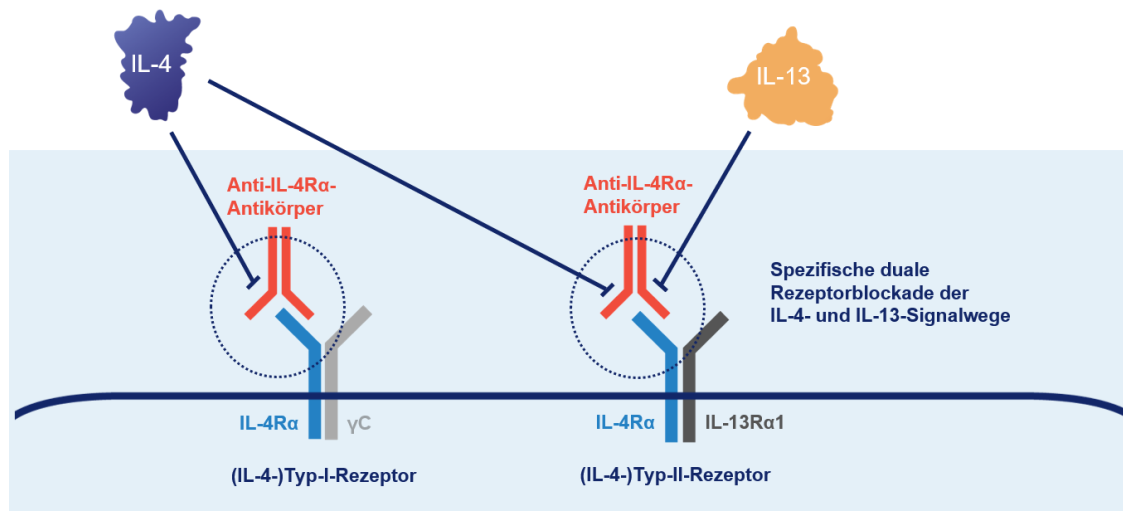


Abbildung 2-1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege

γ C: gemeinsame Gamma-Kette, IL: Interleukin, IL-4R α : IL-4-Rezeptor-alpha, IL-13R α 1: IL-13-Rezeptor-alpha-1; (modifiziert nach [12]).

Pharmakodynamische Wirkung von Dupilumab

Im Rahmen einer Reihe präklinischer und klinischer Studien mit Dupilumab konnte die Wirksamkeit einer IL-4R α -Blockade nachgewiesen werden. Die Behandlung mit Dupilumab war nicht nur bei Jugendlichen und Erwachsenen, sondern auch bei Kindern von 6 bis 11 Jahren 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 [13-15]. 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 atopischen Dermatitis assoziierter Biomarker [16], wurde ebenfalls bei Jugendlichen und Erwachsenen [17] und in geringerem Maße auch bei Kindern bei der Behandlung mit Dupilumab beobachtet [18]. Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Dupilumab sind laut European Public Assessment Report (EPAR) sowohl bei Jugendlichen und Erwachsenen [17] als auch bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar [18].

Pharmakokinetische Eigenschaften von Dupilumab

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse (PK-Analyse) ist die absolute Bioverfügbarkeit von Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis, CRSwNP und Asthma vergleichbar und liegt nach einer subkutanen Dosis im Bereich von 61 % bis 64 % [1, 5]. Die Pharmakokinetik von Dupilumab wird in erster Linie vom Gewicht der Patienten beeinflusst. Die Dosierung wurde daher bei Kindern entsprechend angepasst, sodass mit Erwachsenen vergleichbare Dupilumab-Konzentrationen zu Beginn der Behandlung und im Steady State (Gleichgewichtszustand zwischen aufgenommener und ausgeschiedener Arzneistoffmenge pro Zeiteinheit) erreicht werden. Wie bei anderen monoklonalen Antikörpern sind die im Steady State erreichten Talspiegel entscheidend für die Wirksamkeit. Die gewählten Dosierungsschemata führen bei Kindern wie bei Erwachsenen zu mit Dupilumab gesättigten IL-4- und IL-13-Rezeptoren während des gesamten Dosierungsintervalls. Für einen raschen Wirkeintritt und schnelles Erreichen des Steady State wird eine Initialdosis verabreicht. Hierzu wird die doppelte Menge der Erhaltungsdosis verabreicht. Um bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 15 und weniger als 60 kg auch zu Beginn der Behandlung eine mit Erwachsenen vergleichbare Pharmakokinetik zu erreichen wird diese Initialdosis aufgeteilt.

Die gewichtsadaptierte Gabe von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren führt zu vergleichbaren Steady-State-Konzentrationen wie bei Erwachsenen. In den klinischen Studien zeigte sich, dass das pharmakokinetische Profil von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar ist. Dies wurde auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [18].

Fazit

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der mit der Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge zwei zentrale und proximale Faktoren des Th2-Zellen-abhängigen Pathomechanismus der atopischen Dermatitis inhibiert. Mit der Zulassungserweiterung von Dupilumab steht Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nun erstmalig eine langfristige systemische Therapieoption zur Verfügung. Als monoklonaler Antikörper hat Dupilumab einen spezifischen, gezielten und altersunabhängigen Wirkmechanismus [19]. Dies bestätigen auch klinische Studien. So konnte für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis eine mit Erwachsenen vergleichbare Pharmakodynamik und Pharmakokinetik festgestellt werden [18].

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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[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 wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Nein	25.11.2020	E
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden den aktuellen Fachinformationen zu Dupixent[®] mit dem Stand November 2020 entnommen.

Die Zulassungserweiterung von Dupixent[®] für das o. g. Anwendungsgebiet im europäischen Wirtschaftsraum erfolgte im Rahmen eines zentralen Verfahrens zur Erweiterung der therapeutischen Indikation (Typ II-Variation). Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Dupixent[®] im o. g. Anwendungsgebiet wurde am 25.11.2020 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 eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (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
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.	24.10.2019
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 November 2020 entnommen.

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® sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Informationen zum Wirkmechanismus von Dupixent® und der Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus bei Kindern 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 groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. 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. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. 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.
7. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. (2016): Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 138(6):1639-51.
8. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E (2019): Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*; 28(7):756-68.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG (2011): Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 127(5):1110-8.
10. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
11. Harb H, Chatila TA (2020): Mechanisms of Dupilumab. *Clinical & Experimental Allergy*; 50(1):5-14.
12. 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.
13. 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.
14. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 107(3):535-41.
15. 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.
16. 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.
17. European Medicines Agency (EMA) (2019): Extension of indication variation assessment report. [Zugriff: 03.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
18. European Medicines Agency (EMA) (2020): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
19. Xu Z, Davis HM, Zhou H (2013): Rational development and utilization of antibody-based therapeutic proteins in pediatrics. *Pharmacol Ther*; 137(2):225-47.