

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.04.2022

# 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 .....	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

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Pathogenese von schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation .....	8
Abbildung 2-2: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege. ....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
DC	dendritische Zelle (dendritic cell)
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
ICS	Inhalative Kortikosteroide ( <i>inhalative corticosteroids</i> )
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-4R $\alpha$	IL-4-Rezeptor-alpha
IL-13R $\alpha$ 1	IL-13-Rezeptor $\alpha$ 1
ILC	Innate lymphoide Zelle ( <i>innate lymphoid cell</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
Th2-Zelle	Typ-2-T-Helferzelle
$\gamma$ C	gemeinsame Gamma Kette ( <i>Common Gamma Chain</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 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

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

*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<sup>®</sup>) 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) 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, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) und Asthma bronchiale [3-5].

Zusätzlich zur atopischen Dermatitis (Erwachsene, Jugendliche und Kinder) sowie CRSwNP besteht für Dupilumab seit dem 06.05.2019 eine Zulassung 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. Am 04.04.2022 wurde dieses Anwendungsgebiet auf Kinder von

6 bis 11 Jahren erweitert. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf diese Erweiterung des Anwendungsgebietes.

### **Rolle der Typ-2-Inflammation bei Asthma bronchiale**

Bei Asthma bronchiale handelt es sich um eine chronisch-entzündliche, systemisch immunvermittelte Erkrankung der Atemwege. Die Entzündung der Atemwege verursacht eine Reihe von pathologischen Veränderungen und Umbauprozessen in der Bronchialwand: So kommt es zunächst zu einer Hyperreagibilität der glatten Atemwegsmuskulatur, durch die eine unphysiologische, aber reversible Verengung (Obstruktion) der Atemwege hervorgerufen wird. Die durch die Hyperreagibilität hervorgerufene Obstruktion wird zusätzlich durch eine sich langfristig entwickelte Hypertrophie der Atemwegsmuskulatur und eine subepitheliale Fibrose der Bronchialwand verstärkt, so dass sich die reversible Obstruktion mit einer sich dauerhaft manifestierenden Verengung der Atemwege überlagert [6].

In Folge dieser Veränderungen leiden Patienten mit Asthma an immer wiederkehrenden Atembeschwerden, insbesondere beim Ausatmen. Die Symptome können anfallsartig auftreten und verschlechtern sich häufig in Folge sportlicher Betätigung oder anderer Reize, treten aber auch ohne erkennbare Ursache auf. Die Patienten leiden nicht nur unter der auftretenden Atemnot, sondern auch an weiteren Symptomen wie Brustenge, Giemen, vermehrte Schleimproduktion und dem damit einhergehenden Husten [6].

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die sich aufgrund unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen in verschiedenen Phänotypen äußert. Die Einteilung dieser Phänotypen hat sich im Zuge eines besseren Verständnisses der zugrundeliegenden pathologischen Prozesse verändert. Während man früher allergisches (extrinsisches) von eosinophilem (intrinsischem) Asthma unterschied, steht heute die Einteilung in Asthma mit Typ-2-Inflammation („Type-2-high“) und Asthma ohne Typ-2-Inflammation („Type-2-low“) im Vordergrund [7]. Asthma mit Typ-2-Inflammation umfasst dabei allergisches Asthma, eosinophiles Asthma und Mischformen aus diesen Subtypen [8]. Diagnostische Kriterien für ein Asthma mit Typ-2-Inflammation sind die erhöhte Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut und/oder Sputum, das fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid (FeNO), sowie der Allergenstatus (spezifisches IgE und Gesamt-IgE) [6, 9]. Zudem lässt sich bei Vorliegen einer Typ-2-Inflammation meist ein Ansprechen auf Kortikosteroide feststellen, während Patienten, die keine Signatur einer Typ-2-Inflammation aufweisen, auf Kortikosteroide oft schlecht ansprechen [10].

Ein durch eine Typ-2-Inflammation gekennzeichnetes Asthma ist insbesondere bei Kindern häufig zu finden [7, 11]. Man geht dabei davon aus, dass bei vielen Kindern die Entzündungsreaktion durch äußere Faktoren wie virale Infekte oder Zigarettenrauch ausgelöst wird und sich chronifiziert [10]. Ein „Type-2-high“ Asthma nimmt also häufig im Kindesalter seinen Ausgang, was insbesondere bei schwerwiegenderen Verläufen die Rolle einer frühen und gezielten Therapie der Entzündungsreaktion unterstreicht.

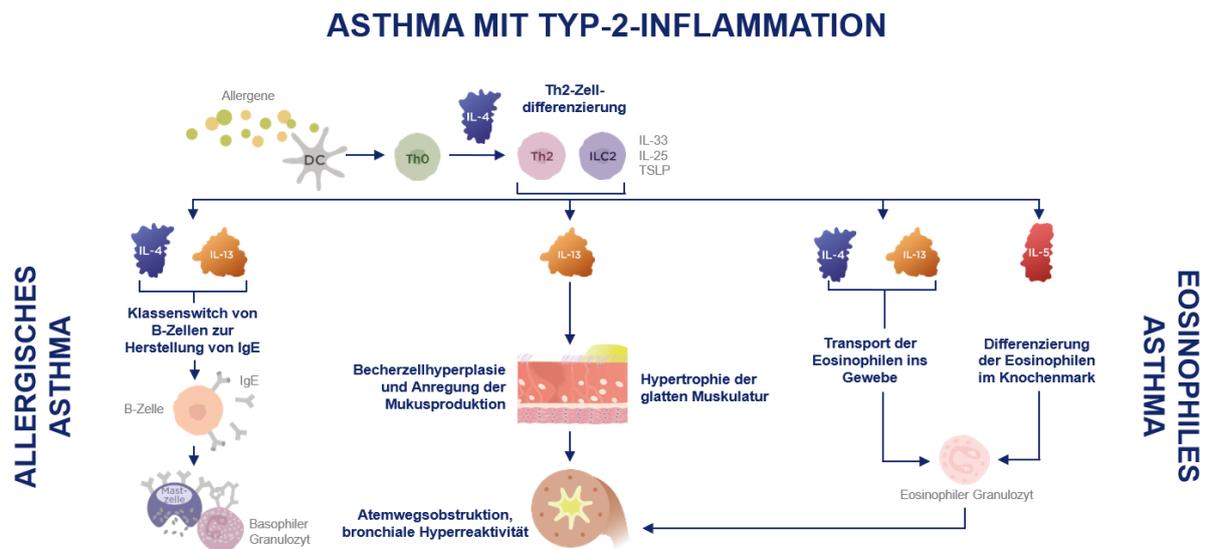


Abbildung 2-1: Pathogenese von schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation

DC: dendritische Zelle (dendritic cell); Ig: Immunglobulin; IL: Interleukin; ILC: innate lymphoid cell; Th: T-Helferzelle (modifiziert nach [12, 13])

IL-4 und IL-13 sind wichtige Schlüsselzytokine und für die Aufrechterhaltung der Typ-2-Inflammation und die Ausbildung des Asthmaphänotyps von besonderer Bedeutung (siehe Abbildung 2-1) [14, 15]. Beide Zytokine werden zusammen mit IL-5 vor allem von Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen) und innate lymphoiden Zellen vom Typ 2 (ILC-2-Zellen) gebildet, können aber auch von natürlichen Killerzellen sowie eosinophilen und basophilen Granulozyten sezerniert werden [9]. IL-4 wirkt als Verstärker der Typ-2-Inflammation, da es durch Bindung an IL-4-Rezeptoren auf der Oberfläche von Th0-Zellen die Differenzierung zu Th2-Zellen fördert [16, 17]. Beide Zytokine vermitteln den Klassenwechsel von B-Zellen hin zur Produktion von IgE [18] und führen zur subepithelialen Fibrose der Bronchialwand [12]. IL-13 spielt zusätzlich eine wichtige Rolle für die Pathophysiologie des Asthmas: Das Zytokin vermittelt die Hyperplasie der Becherzellen und die dadurch erhöhte Mukusproduktion, die Hyperreagibilität der Atemwege sowie die Hypertrophie der glatten Muskulatur [14, 19]. Die Ausschüttung von IL-4 und IL-13 ist daher unmittelbar mit den Symptomen und der Progression des Asthmas verbunden.

Während das Zytokin IL-5 zu einer Differenzierung der Eosinophilen im Knochenmark führt und deren Überleben beeinflusst, sorgen IL-4 und IL-13 für den Transport von Eosinophilen in Gewebe, z.B. ins Lungengewebe. Damit spielen sowohl IL-5, als auch IL-4 und IL-13 eine entscheidende Rolle bei eosinophilem Asthma [13, 15]. Außerdem fördert IL-13 die NO-Synthase-Aktivität (iNOS; inducible nitric oxide synthase) und somit die Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion direkt in der Bronchialschleimhaut [20]. Dies führt zu erhöhten Werten an ausgeatmetem NO, bzw. FeNO. Erhöhtes FeNO ist daher ein Hinweis auf eine Typ-2-Inflammation mit Beteiligung von IL-4 und IL-13.

## Wirkmechanismus von Dupilumab bei Asthma bronchiale

Aufgrund ihrer zentralen Rolle bei der Entstehung und Progression des Asthmas mit Typ-2-Inflammation kommen IL-4 und IL-13 als mögliche Angriffsziele bei der Behandlung von Asthma mit Typ-2-Inflammation in Frage. Dupilumab ist ein monoklonaler humaner Antikörper, welcher der Signaltransduktion von IL-4 und IL-13 entgegenwirkt und somit einen wesentlichen Mechanismus der Typ-2-Inflammation hemmt.

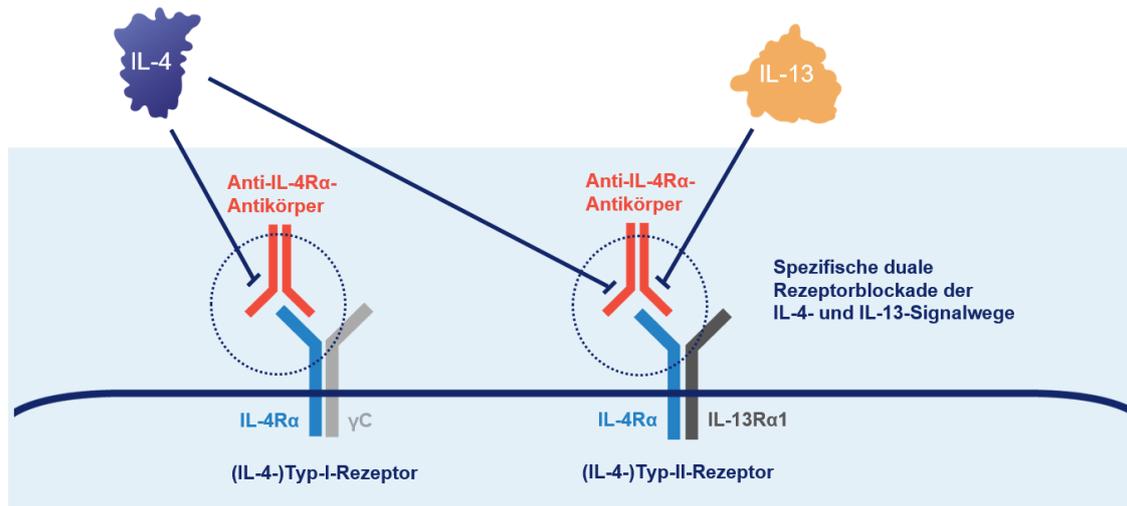


Abbildung 2-2: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege.

γC: Common Gamma Chain, IL: Interleukin, IL-4Rα: IL-4-Rezeptor α, IL-13Rα1: IL-13-Rezeptor α 1 (modifiziert nach: [15])

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 [21]. Beide Rezeptoren setzen sich aus der Untereinheit IL-4-Rezeptor-alpha (IL-4Rα) und jeweils einer weiteren, rezeptorspezifischen Untereinheit zusammen (gemeinsame Gamma-Kette (γC) für Typ-I-Rezeptoren bzw. IL-13-Rezeptor-alpha-1 (IL-13Rα1) für Typ-II-Rezeptoren; siehe Abbildung 2-2). Dupilumab bindet als rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper spezifisch an die IL-4Rα Untereinheit des IL-4- und des IL-13-Rezeptors (Abbildung 2-2). Durch die Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktion kann Dupilumab grundlegende Mechanismen der Typ-2-Inflammation, wie die Th2-Zelldifferenzierung, IgE-Produktion von B-Zellen, die Einwanderung der Eosinophilen ins Lungengewebe und die pathologischen Prozesse des Asthmas gezielt unterbinden.

## 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 <sup>a</sup>
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-On-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre 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 mittel- bis 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 (...). Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ 2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut <math>\geq 150</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> oder FeNO <math>\geq 20</math> ppb beurteilt.</p>	Nein	04.04.2022	F
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 entstammen der SmPC zu Dupixent<sup>®</sup> mit Stand April 2022 [1, 22].

## 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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

<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 <sup>a</sup> , 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 $\geq 150$ Zellen/ $\mu\text{l}$ und/oder FeNO-Werte $\geq 20$ ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von $\geq 150$ und $\geq 300$ Zellen/ $\mu\text{l}$ sowie FeNO Werte von $\geq 25$ und $\geq 50$ ppb.	06.05.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen <sup>a</sup> 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
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	25.11.2020
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.	

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*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 in Tabelle 2-4 entstammen der SmPC zu Dupixent<sup>®</sup> mit Stand April 2022 [1, 22].

**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<sup>®</sup> sind aus den entsprechenden Fachinformationen 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 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
2. Dougherty RH, Fahy JV (2009): Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. Clin Exp Allergy; 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. J Allergy Clin Immunol; 121(6):1435-41, 41 e1-3.
5. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017): Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol; 13(5):425-37.
6. Global Initiative for Asthma (GINA) (2021): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

7. Wenzel SE (2012): Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*; 18(5):716-25.
8. Israel E, Reddel HK (2017): Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*; 377(10):965-76.
9. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, et al. (2018): Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*; 31(2):44-55.
10. Fahy JV (2015): Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*; 15(1):57-65.
11. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. (2016): Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 116(1):37-42.
12. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. (2017): Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*; 47(2):161-75.
13. Hammad H, Lambrecht BN (2008): Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*; 8(3):193-204.
14. Hershey GK (2003): IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol*; 111(4):677-90; quiz 91.
15. 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.
16. Spellberg B, Edwards JE, Jr. (2001): Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis*; 32(1):76-102.
17. Wills-Karp M, Finkelman FD (2008): Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Sci Signal*; 1(51):pe55.
18. Levine SJ, Wenzel SE (2010): Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med*; 152(4):232-7.
19. Rael EL, Lockey RF (2011): Interleukin-13 signaling and its role in asthma. *World Allergy Organ J*; 4(3):54-64.
20. Chibana K, Trudeau JB, Mustovitch AT, Hu H, Zhao J, Balzar S, et al. (2008): IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy*; 38(6):936-46.
21. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
22. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_de.pdf).