

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: 29.03.2023

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	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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

	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
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CRS _w NP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i>)
EC	Europäische Kommission (<i>European Commision</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EoE	Eosinophile Ösophagitis (<i>Eosinophilic Esophagitis</i>)
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>Inhalative Corticosteroids</i>)
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-4R α	IL-4-Rezeptor-alpha
IL-13R α 1	IL-13-Rezeptor-alpha-1
PN	Prurigo Nodularis
PZN	Pharmazentralnummer
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
γ 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 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

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 (3x2) 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 (3x2) 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, vollständig humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin (IL)-4 und IL-13 hemmt. Diese Hemmung bewirkt Dupilumab durch die Blockade der IL-4-Rezeptor-alpha-Kette, die jeweils einen Teil der Zielrezeptoren von IL-4 und IL-13 ausmacht. Der Zielrezeptor von IL-4, IL-4-Rezeptor Typ I, setzt sich dabei aus der IL-4-Rezeptor-alpha-Kette und der gemeinsamen Gamma-Kette zusammen, der Zielrezeptor von IL-13, IL-4-Rezeptor Typ II, aus der IL-4-Rezeptor-alpha-Kette und der IL-13-Rezeptor-alpha-Kette [1, 2]. IL-4 bindet an beide Rezeptortypen, IL-13 nur an den Typ-II-Rezeptor.

IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt. Dazu gehören Erkrankungen wie atopische Dermatitis (AD), Asthma bronchiale, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), Prurigo Nodularis (PN) und die eosinophile Ösophagitis (EoE) [3-7].

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Die Zulassung für Dupilumab im Anwendungsgebiet EoE wurde am 23.01.2023 durch die Europäische Kommission (EC) erteilt [8].

Die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete von Dupilumab sind in Tabelle 2-4 aufgeführt.

Zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen bei eosinophiler Ösophagitis

Die EoE ist eine chronisch-entzündliche und progrediente Erkrankung der Speiseröhre [9, 10]. Die chronische Entzündung führt bei EoE-Patienten zu morphologischen Veränderungen des Ösophagus. So treten zum einen endoskopisch sichtbare Veränderungen wie Exsudate, longitudinale Furchen, Ödeme und Ringe auf [9, 11]. Zum anderen kommt es zu funktionalen Veränderungen wie Einengungen (Stenosen) und Strikturen der Speiseröhre [9, 10]. Die Entzündung äußert sich in den typischen Symptomen der EoE. Die häufigsten Symptome bei Erwachsenen und Jugendlichen sind Dysphagie (Schluckbeschwerden), Brustschmerzen, Bolusimpaktion (d. h. dem Steckenbleiben von Nahrung im Ösophagus), Zurückfließen des Speisebreis (Regurgitation) sowie Sodbrennen und Übelkeit. [11].

Die Pathogenese der EoE ist multifaktoriell. So tragen eine defekte Barrierefunktion des Ösophagusepithels, eine übersteigerte Immunantwort, genetische Prädisposition und/oder Umweltfaktoren zur Entstehung der chronischen Entzündung des Ösophagus bei [10, 12].

Die EoE ist durch eine Typ-2-Inflammation charakterisiert, die sich unter anderem in einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen in der Ösophagismukosa sowie erhöhten IL-4-, IL-5 und IL-13-Leveln äußert [13]. IL-4 und IL-13 sind dabei zentrale Treiber der Typ-2-Inflammation bei EoE, sodass eine Beeinflussung dieser Zytokine von besonderer Bedeutung für die Behandlung der Erkrankung ist [14, 15]. IL-4 und IL-13 vermitteln unter anderem die Migration von Eosinophilen zum Ösophagusepithel und sind somit maßgeblich für die gestörte Barrierefunktion des Ösophagusepithels bei EoE beteiligt. IL-13 sorgt zudem für einen Gewebeumbau des Ösophagus, der durch eine zunehmende Fibrosierung des Gewebes gekennzeichnet ist und zu möglichen Strikturen und den damit einhergehenden Funktionsstörungen des Ösophagus im weiteren Verlauf der Erkrankung führen kann. IL-4 ist weiterhin an der Ausdifferenzierung der T-Helferzellen zu Typ-2-T-Helferzellen (Th2) beteiligt. Da die Th2-Zellen selbst verstärkt IL-4 und weitere Zytokine der Typ-2-Inflammation freisetzen, führt die IL-4-vermittelte Ausdifferenzierung der Zellen zu einer verstärkten Inflammation und einem positiven Feedback Mechanismus [15, 16]. Durch Interaktionen zwischen epithelialen-, mesenchymalen- und Immunzellen kommt es zu einer verstärkten Infiltration der Ösophagismukosa mit Eosinophilen und anderen Immunzellen [14, 17]. Als weiteres im Ösophagusgewebe in erhöhter Konzentration vorliegende Zytokin ist IL-5 an der Ausreifung und Differenzierung der Eosinophilen beteiligt und trägt somit ebenfalls zur erhöhten Anzahl der Eosinophilen in der Ösophagismukosa bei [18].

Bei vielen Patienten mit EoE besteht eine begleitende Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Lebensmittelallergie oder andere Typ-2-inflammatorische Begleiterkrankungen wie allergische Rhinitis, AD oder Asthma bronchiale [11].

Wirkmechanismus von Dupilumab bei Eosinophiler Ösophagitis

Im zentralen Pathomechanismus der EoE, der Typ-2-Inflammation, nimmt die Überexpression von IL-4 und IL-13 eine zentrale Rolle ein. Damit kommen IL-4 und IL-13 bzw. ihre Rezeptoren als Zielstrukturen zur Behandlung der EoE im Rahmen einer gezielten Immuntherapie in Frage.

Dupilumab bindet spezifisch an die IL-4-Rezeptor-alpha-(IL-4R α -) 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) [2, 19]. Damit inhibiert Dupilumab sowohl die IL-4- als auch die IL-13-vermittelte Signaltransduktion. Durch die Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge kann Dupilumab grundlegende Mechanismen der Typ-2-Inflammation, wie die Th2-Zelldifferenzierung, die 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 von Eosinophilen in entzündetes Gewebe verringern [1, 20].

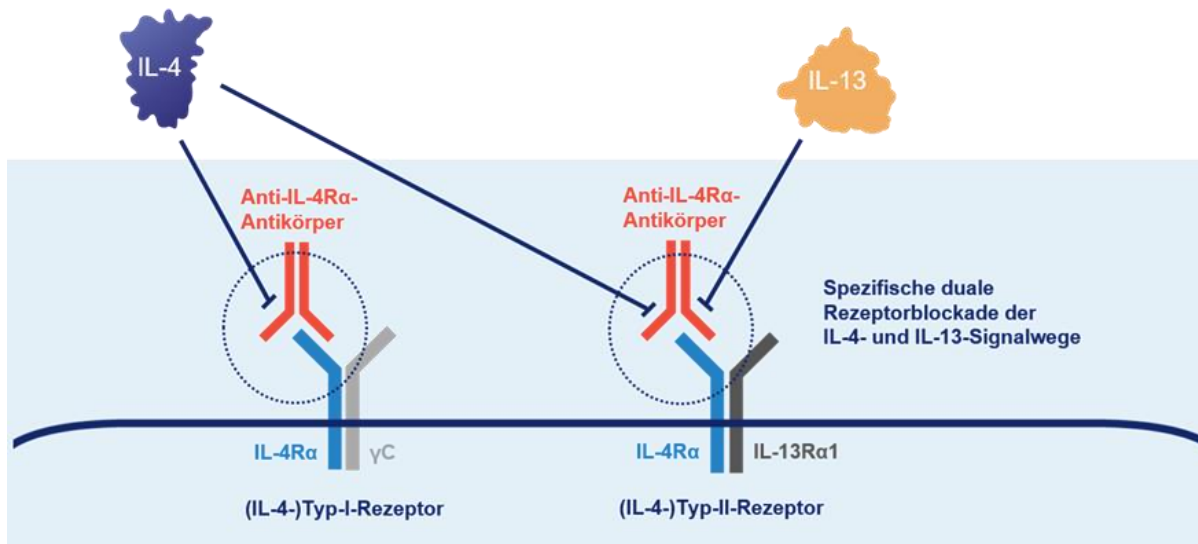


Abbildung 2-1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege γ C: Gemeinsame Gamma-Kette, IL: Interleukin, IL-4R α : IL-4-Rezeptor-alpha, IL-13R α 1: IL-13-Rezeptor-alpha-1; Quelle: Modifiziert nach [19]

Pharmakodynamische Wirkung von Dupilumab

In einer *proof-of-concept* Studie der Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit von Dupilumab (300 mg, einmal wöchentliche subkutane Injektion) bei Erwachsenen mit EoE bestätigt [21]. Nach 12 Wochen Behandlung mit Dupilumab zeigte sich eine signifikante Verringerung der Eosinophilenzahl in der Ösophagismukosa, eine histologische Verbesserung (bewertet nach dem *Histologic Scoring System*) und eine erhöhte Dehnbarkeit des Ösophagus. Die klinische Verbesserung der Erkrankung spiegelte sich in patientenberichteten Endpunkten wider [21].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie EE-1774, die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg untersuchte, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, sind in Modul 4H des vorliegenden Dossiers detailliert dargestellt und beschrieben. In dieser Studie konnte sowohl die Wirksamkeit als auch das gute Sicherheitsprofil von Dupilumab bei EoE-Patienten bestätigt werden. Nach 24-wöchiger Behandlung zeigte sich eine Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Pharmakokinetische Wirkung von Dupilumab

Die auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse (PK-Analyse) beruhende Bioverfügbarkeit von Dupilumab ist vergleichbar bei Patienten mit EoE, AD, CRSwNP und Asthma bronchiale. Neben der Bioverfügbarkeit ist die Serumkonzentration von Dupilumab sowie das Verteilungsvolumen und die Clearance vergleichbar bei Patienten mit EoE, AD, CRSwNP und Asthma bronchiale [2].

Fazit

Dupilumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der mit der Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge zentrale Faktoren des Pathomechanismus der EoE inhibiert. Mit der Zulassungserweiterung von Dupilumab steht Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, erstmalig eine zielgerichtete und langfristige Therapieoption zur Verfügung.

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
<p>Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)</u> In den TREET Teilen A und B musste bei allen eingeschlossenen Patienten zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben. 74 % waren vor Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen medikamentösen Therapie (orale topische Kortikosteroide) behandelt worden. In TREET Teil B waren 49 % der mit oralen topischen Kortikosteroiden behandelten Patienten unzureichend therapiert, haben diese nicht vertragen oder diese waren kontraindiziert.</p>	nein	23.01.2023	H
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 März 2023 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 23.01.2023 erteilt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

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 exhalierete 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/ μl 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/ μl 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
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern ^b von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	25.11.2020

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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 exhalierete 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></p> <p>In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. (...) Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ 2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut ≥ 150 Zellen/μl oder FeNO ≥ 20 ppb beurteilt.</p>	04.04.2022
<p>Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p>	12.12.2022
<p>Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern^b von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p>	15.03.2023
<p>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.</p> <p>b: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Zulassungserweiterung am 25.11.2020 bezieht sich allerdings nur auf Kinder von 6 bis 11 Jahren, die Zulassungserweiterung am 15.03.2023 auf Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren.</p>	

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 März 2023 für die 300 mg Dosierung und März 2023 für die 200 mg Dosierung entnommen [2, 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation zu Dupixent® [2] 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. Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. (2020): Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*; 75(5):1188-204.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
3. Van Bruaene N, Pérez-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.
4. 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.
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. Dellon ES, Hirano I (2018): Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 154(2):319-32.e3.
7. Labib A, Ju T, Vander Does A, Yosipovitch G (2022): Immunotargets and Therapy for Prurigo Nodularis. *Immunotargets Ther*; 11:11-21.
8. European Medicines Agency (EMA) (2023): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report [Zugriff: 15.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Gonsalves NP, Aceves SS (2020): Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 145(1):1-7.
10. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P (2021): Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol*; 43(3):319-35.
11. Miehle S, Schlag C, Storr M, Arnim UV (2018): [Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS]. (Eosinophile Ösophagitis Update 2017: Neue Leitlinien der europäischen Studiengruppe EUREOS.). *Z Gastroenterol*; 56(2):139-50.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Ryu S, Lee KH, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Effenberger M, et al. (2020): Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review of the Genetic and Molecular Aspects. *Int J Mol Sci*; 21(19)
13. Arias-González L, Rey-Iborra E, Ruiz-Ponce M, Laserna-Mendieta EJ, Arias Á, Lucendo AJ (2020): Esophageal perforation in eosinophilic esophagitis: A systematic review on clinical presentation, management and outcomes. *Dig Liver Dis*; 52(3):245-52.
14. Zhernov YV, Vysochanskaya SO, Sukhov VA, Zaoostrovseva OK, Gorshenin DS, Sidorova EA, et al. (2021): Molecular Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Int J Mol Sci*; 22(24):13183.
15. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. (2018): Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 154(2):333-45.
16. Zhu J (2015): T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*; 75(1):14-24.
17. Dellon ES (2020): Red Between the Lines: Evolution of Eosinophilic Esophagitis as a Distinct Clinicopathologic Syndrome. *Dig Dis Sci*; 65(12):3434-47.
18. Roufosse F (2018): Targeting the Interleukin-5 Pathway for Treatment of Eosinophilic Conditions Other than Asthma. *Front Med (Lausanne)*; 5:49.
19. 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.
20. Harb H, Chatila TA (2020): Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*; 50(1):5-14.
21. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. (2020): Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 158(1):111-22.e10.
22. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.