

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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
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
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (<i>European Public Assessment Report</i>)
IgE	Immunglobulin E
γ C	Gemeinsame Gamma-Kette
IgG4	Immunglobulin 4
IL-4	Interleukin 4
IL-4R α	IL-4-Rezeptor-alpha
IL-13	Interleukin 13
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin, Synonym: CC-Chemokin-Ligand 17 (CCL17) (<i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i>)
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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.

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.

Dupilumab (Dupixent[®]) ist ein rekombinanter, 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, Asthma und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) [3-5].

Dupilumab ist als erster Antikörper in dem Indikationsgebiet atopische Dermatitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Monaten zugelassen [1, 6]. Die Zulassung für Erwachsene wurde am 26.09.2017, die Anwendungsgebietserweiterungen für Jugendliche ab 12 Jahren am 01.08.2019, die für Kinder ab 6 Jahren am 25.11.2020 und die für Kinder ab 6 Monaten am 15.03.2023 durch die Europäische Kommission erteilt.

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Kinder von 6 Monaten bis 5 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. Hautbarriere-defekte), immunologische Veränderungen und umweltbedingte Auslösefaktoren zugrunde [7].

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 alle Altersgruppen inklusive der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren [8, 9].

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 [10]. 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 [9]. Die mit atopischer Dermatitis assoziierte Aktivierung von Th2-Zellen ist bei Betroffenen jeden Alters, inklusive der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren, messbar [8, 11, 12].

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

Wirkmechanismus von Dupilumab bei atopischer Dermatitis

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

Die Zielstrukturen von IL-4 und IL-13 sind die IL-4-Rezeptoren des Typs I und II. IL-4 bindet an beide Rezeptortypen, IL-13 nur an den Typ-II-Rezeptor [13]. Die Rezeptoren sind jeweils aus zwei Untereinheiten zusammengesetzt, dabei ist ihnen die IL-4-Rezeptor-alpha-

Untereinheit (IL-4R α) gemeinsam. Zu dieser gemeinsamen Untereinheit kommt jeweils noch eine Rezeptorspezifische, die sogenannte gemeinsame Gamma-Kette (γ C) beim Typ-I-Rezeptor und die Untereinheit IL-13-Rezeptor-alpha-1 beim Typ-II-Rezeptor.

Dupilumab, ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, bindet an die IL-4R α -Untereinheit und hemmt somit sowohl den Signalweg von IL-4 als auch den von IL-13 (Abbildung 2-1). Durch diese Hemmung kann Dupilumab grundlegende Mechanismen der Typ-2-Entzündung gezielt unterbinden. Zu diesen Mechanismen gehören unter anderem die Th2-Zelldifferenzierung, die IgE-Produktion von B-Zellen und die Aktivierung von M2-Makrophagen. 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 [14].

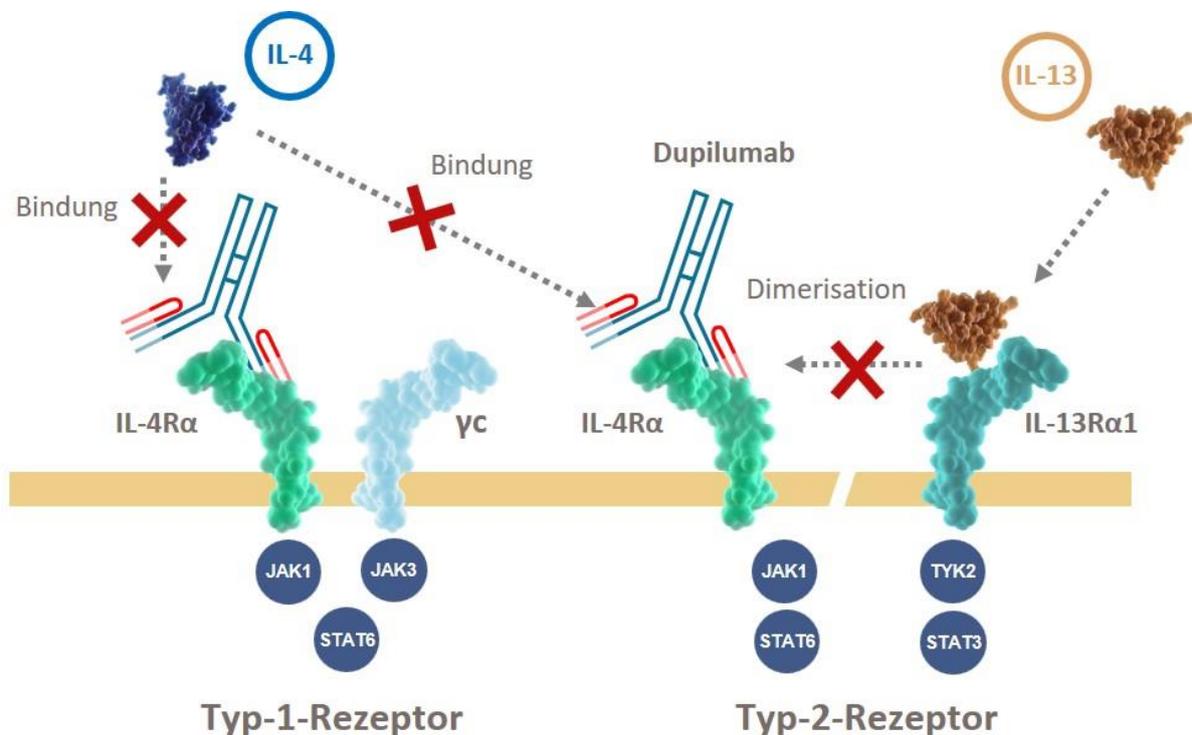


Abbildung 2-1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege.

γ C: Common Gamma Chain, IL: Interleukin, IL-4R α : IL-4-Rezeptor α , IL-13R α 1: IL-13-Rezeptor α 1 (modifiziert nach [2])

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 Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern von 6 bis 11 Jahren, sondern auch bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit einer Senkung der Konzentration von Typ-2-Immunitätsbiomarkern gegenüber den Ausgangswerten assoziiert [15-17]. Zu diesen gehören

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

u. a. das proinflammatorische Chemokin TARC (thymusaktivitätsreguliertes Chemokin, Synonym: CC-Chemokin-Ligand 17 (CCL17)) und der Serum-IgE-Spiegel.

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 [18-20]. IgE spielt eine zentrale Rolle im für die atopische Dermatitis typischen Entzündungsprozess. Der IgE-Spiegel ist bei Patienten mit einem extrinsischen Typ der Erkrankung, der bei Kindern ~80 % aller Fälle ausmacht, stark erhöht [21]. Senkungen der TARC- und IgE-Spiegel sind mit einer Verringerung der Krankheitsaktivität assoziiert und sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren beobachtbar [1, 6, 16, 17]. Insgesamt sind die pharmakodynamischen Eigenschaften von Dupilumab laut European Public Assessment Report (EPAR) bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren und Erwachsenen vergleichbar [22].

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 bereits einer subkutanen Dosis im Bereich von 61 % bis 64 % [1, 6]. Die Pharmakokinetik von Dupilumab wird in erster Linie vom Gewicht der Patienten beeinflusst. Die Dosierung wurde daher bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren entsprechend angepasst, sodass mit Erwachsenen vergleichbare Dupilumab-Konzentrationen 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 in allen untersuchten Altersgruppen inklusive der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren zu Dupilumab-Konzentrationen, die zur Sättigung der IL-4- und IL-13-Rezeptoren führen sollten. Im Gegensatz zu den Erwachsenen ist bei Kindern < 6 Jahren keine Initialdosis notwendig, um diese Dupilumab-Konzentrationen schnell zu erreichen.

Die gewichtsadaptierte Gabe von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren führt zu vergleichbaren Steady-State-Konzentrationen wie bei Erwachsenen. In den klinischen Studien zeigte sich, dass das pharmakokinetische Profil von Dupilumab in allen untersuchten Altersgruppen mit atopischer Dermatitis, also von Erwachsenen bis hin zu Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, vergleichbar ist. Dies wurde auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [22].

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 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nun erstmalig eine langfristige systemische Therapieoption zur Verfügung. Als monoklonaler Antikörper hat Dupilumab einen spezifischen, gezielten und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

altersunabhängigen Wirkmechanismus [23]. Dies bestätigen auch klinische Studien. So konnte für Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis eine mit Erwachsenen vergleichbare Wirksamkeit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik festgestellt werden [22].

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 wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahren ^b , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Nein	15.03.2023	I
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Zulassungserweiterung auf Kinder von 6 bis 11 Jahren erfolgte bereits am 25.11.2020, Dupilumab ist für dieses Anwendungsgebiet bereits nutzenbewertet. Am 15.03.2023 erfolgte die Zulassungserweiterung auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren.</p>			

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

Die Angaben wurden den aktuellen Fachinformationen zu Dupixent[®] mit dem Stand 03/2023 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 15.03.2023 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 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/ 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
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	04.04.2022

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>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 ≥ 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.</p>	
<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 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. 47 % waren vor der Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen 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 waren kontraindiziert.</p>	23.01.2023
<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 Kinder 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden den aktuellen Fachinformationen zu Dupixent® mit dem Stand 03/2023 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 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.
2. 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-4Ralpha antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*; 75(5):1188-204.
3. 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.
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. 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/dupilumab-product-information_de.pdf.
7. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. (Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis].) J Dtsch Dermatol Ges; 14(1):e1-75.
 8. 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. The Journal of allergy and clinical immunology; 138(6):1639-51.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Brunner PM, Israel A, Zhang N, Leonard A, Wen HC, Huynh T, et al. (2018): Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. The Journal of allergy and clinical immunology; 141(6):2094-106.
 12. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, et al. (2021): The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. The Journal of allergy and clinical immunology; 148(1):148-63.
 13. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. Immunotherapy; 7(10):1043-58.
 14. Harb H, Chatila TA (2020): Mechanisms of Dupilumab. Clin Exp Allergy; 50(1):5-14.
 15. Paller AS, Guttman-Yassky E, Boguniewicz M, Wang Z, Wolfe K (2022): Dupilumab Reduces type 2 inflammatory biomarkers in Children Aged 6 Months to 5 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Poster. Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (SID 2022);
 16. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Lockshin B, Kosloski MP, et al. (2021): A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. J Eur Acad Dermatol Venereol; 35(2):464-75.
 17. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS, et al. (2021): Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. Clin Exp Allergy; 51(7):915-31.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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. Pediatr Allergy Immunol; 23(3):278-84.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S (2021): Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J*; 14(3):100519.
22. European Medicines Agency (EMA) (2023): Extension of indication variation assessment report. [Zugriff: 28.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
23. Xu Z, Davis HM, Zhou H (2013): Rational development and utilization of antibody-based therapeutic proteins in pediatrics. *Pharmacol Ther*; 137(2):225-47.