

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

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf geschlechtsspezifische Endsilben 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. | 9 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|---------------------|--|
| AD | Atopische Dermatitis |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CGRP | <i>Calcitonin gene-related peptide</i> |
| CRS _w NP | Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen |
| ECP | Eosinophile kationische Proteine |
| EDN | <i>Eosinophil-derived neurotoxine</i> |
| EoE | Eosinophile Ösophagitis |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FeNO | Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid |
| γ C | Gemeinsame Gamma-Kette |
| IgG4 | Immunglobulin G4 |
| IL-4 | Interleukin 4 |
| IL-4R α | IL-4-Rezeptor-alpha |
| IL-13 | Interleukin 13 |
| IL-31 | Interleukin 31 |
| PK | Pharmakokinetik |
| PN | Prurigo nodularis |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SP | <i>Substance P</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 2-1 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/1/17/1229/024 | 200 mg | 2 Fertigpens |
| 14350169 | EU/1/17/1229/025 | 200 mg | 6 (2 x 3) Fertigens (Bündelpackung) |
| 14350175 | EU/1/17/1229/027 | 300 mg | 2 Fertigpens |
| 14350181 | EU/1/17/1229/028 | 300 mg | 6 (2 x 3) Fertigens (Bündelpackung) |

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) gehemmt.[1].

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, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), eosinophile Ösophagitis (EoE) und Prurigo nodularis (PN) [1-6].

Dupilumab ist die erste Systemtherapie, die im Indikationsgebiet Prurigo nodularis bei Erwachsenen zugelassen ist [1]. Die Zulassung wurde am 12.12.2022 durch die Europäische Kommission erteilt.

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN), die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

In den folgenden Abschnitten wird der Wirkmechanismus von Dupilumab detailliert dargestellt.

Zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen bei Prurigo nodularis

Die Prurigo nodularis (auch als chronisch noduläre Prurigo bezeichnet) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch chronischen Pruritus, ein anhaltendes Kratzverhalten und die Ausbildung von nodulären sekundären Kratzläsionen gekennzeichnet ist [7-9]. Der mit der Erkrankung einhergehende hohe Leidensdruck resultiert aus dem anhaltenden, quälendem Pruritus, den chronischen Hautläsionen und dem Fehlen therapeutischer Optionen [10]. All dies führt zu einer substanziellen Einschränkung der Lebensqualität, wobei sich diese bei PN als noch ausgeprägter erweist als bei anderen dermatologischen Erkrankungen wie AD oder Psoriasis [11]. Zudem zeigte sich, dass die Diagnose PN signifikant mit psychischen Komorbiditäten wie Depression oder Angststörung assoziiert ist [12].

Pathophysiologisch steht die Prurigo nodularis im Zusammenhang mit zugrundeliegenden neuronalen und immunologischen Dysregulationen, die zu einem hartnäckigen und schwerwiegenden Juck-Kratz-Zyklus und neuronaler Sensibilisierung führen, wobei der Pruritus unabhängig von der ursprünglichen Ursache fortbesteht. Der starke und andauernde Juckreiz führt zu täglichem, automatischem und z. T. auch unbewussten Kratzen.[8, 13]. An den juckenden Hautstellen bilden sich bei lang anhaltendem Kratzen die charakteristischen juckenden knotigen Läsionen (auch PN-Läsionen) aus [8, 14].

Eine detaillierte Beschreibung des Krankheitsbildes der Prurigo nodularis wird im Modul 3.2 aufgeführt.

Neuronale Dysregulation

Auf neuronaler Ebene wird der Pruritus durch eine kutane neurogene Entzündung verstärkt, welche durch Neuropeptide wie z.B. *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) oder *substance P* (SP) vermittelt wird [5].

Typ-2-Zytokine wie IL-4 und IL-13 sensitivieren hierbei zusätzlich die sensorischen Neuronen in der Haut, was die Empfindlichkeit auf Pruritogene wie Histamin oder IL-31 erhöht. Diese neuronale Sensitivierung setzt den für die PN typischen Juck-Kratz-Zyklus in Gang, der im Weiteren zu einer epithelialen Stressantwort führt, in deren Folge die Freisetzung von IL-31 und Typ-2-Zytokinen verstärkt wird. In diesem der PN zugrundeliegendem Kreislauf wird somit durch erhöhte Produktion von Typ-2-Zytokinen, aber auch von IL-31, der Pruritus und die Entzündung der Haut weiter verstärkt [2].

Immundysregulation

Die interstitiellen und perivaskulären Infiltrate in der Dermis der PN-Läsionen bestehen größtenteils aus T-Zellen, Mastzellen und Eosinophile. Diese generieren die für die Prurigo nodularis zentrale Immunantwort, bei der der Pruritus durch Freisetzung von Mediatoren wie IL-31 und Typ-2-Zytokinen intensiviert wird [5].

T-Zellen und ihre Zytokine, besonders IL-31, sind an der Pathogenese von PN beteiligt. IL-31 fördert den Juckreiz durch Bindung an den heterodimeren IL-31A- und Oncostatin-M-Rezeptor. Auch bestimmte proinflammatorische Typ-2-Zytokine wie IL-4 spielen bei der Intensivierung der Entzündung und des Pruritus eine Rolle [4, 5].

Des Weiteren sind bei PN-Läsionen in der Dermis Eosinophile angereichert, welche z. B. Neuropeptide, Eosinophile kationische Proteine (ECP) und *eosinophil-derived neurotoxin* (EDN) freisetzen. Die ECP und EDN, welche in der Haut der Patienten mit PN stark erhöht sind, weisen neurotoxische Effekte auf und spielen somit ebenfalls eine Rolle bei der Verstärkung der Inflammation und des Pruritus [5].

Wirkmechanismus von Dupilumab bei Prurigo nodularis

Die Überexpression der Typ-2-Zytokine IL-4 und IL-13 spielt eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus der Prurigo nodularis [15]. Diese Überexpression trägt zur Intensivierung der Entzündung, aber auch durch Aktivierung von sensorischen Neuronen zur Verstärkung des Juckreizes bei, durch welchen der für die PN typische Juck-Kratz-Zyklus in Gang gesetzt wird. Daher kommen IL-4 und IL-13 bzw. ihre Rezeptoren als Zielstrukturen zur Behandlung der Prurigo nodularis 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 [16]. Beide Rezeptoren sind jeweils aus zwei Untereinheiten zusammengesetzt, gemeinsam ist ihnen die IL-4-Rezeptor-alpha-Untereinheit (IL-4R α). Hinzu kommt jeweils noch eine rezeptorspezifische Untereinheit, die 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). Hierdurch werden grundlegende Mechanismen der Typ-2-Inflammation gezielt unterbunden. 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-Signalschaltung auch das Gefäßendothel beeinflussen und die Zellmigration in entzündetes Gewebe verringern [17].

Durch diese spezifische Hemmung der Signalwege von IL-4 und IL-13 kann Dupilumab darüber hinaus die Juckreiz-spezifischen neuronalen Signalwege inhibieren [5]. Die

Aktivierung der sensorischen Neuronen durch die Typ-2-Zytokine und somit die Verstärkung des Juckreizes, welcher zum typischen Juck-Kratz-Zyklus führt, wird unterbunden.

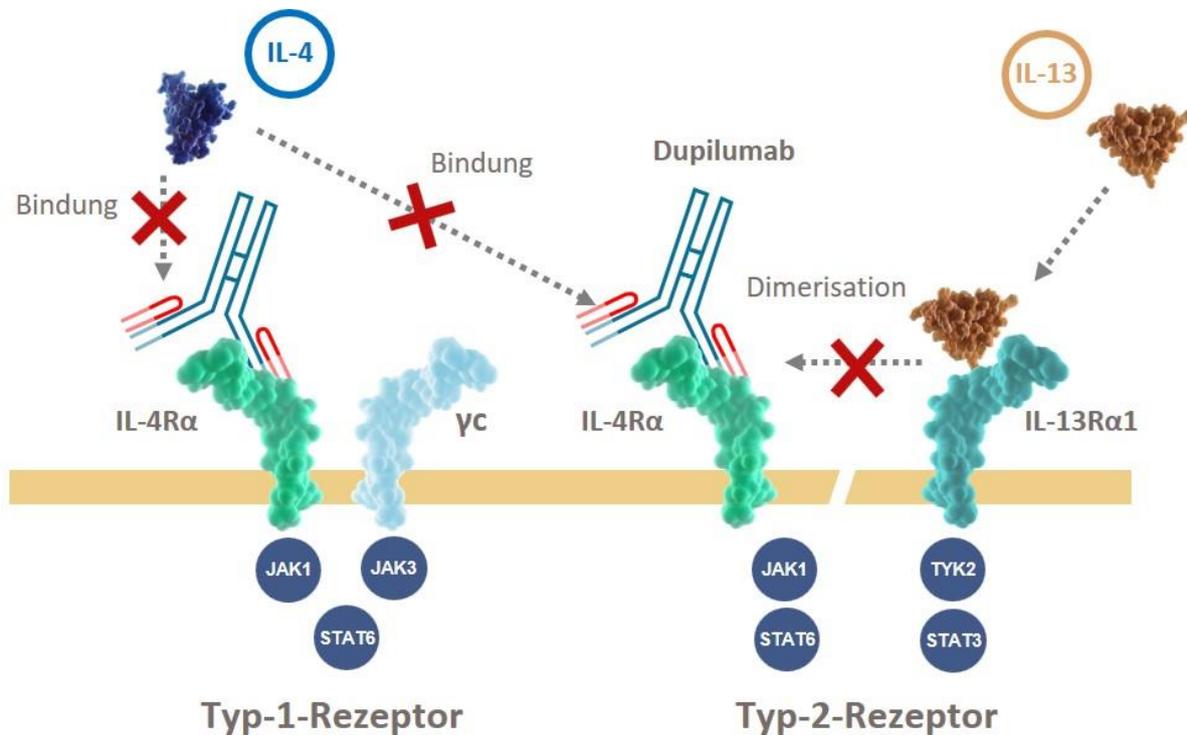


Abbildung 2-1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege.

γC: Common Gamma Chain, IL: Interleukin, IL-4Rα: IL-4-Rezeptor α, IL-13Rα1: IL-13-Rezeptor α1 (modifiziert nach [18])

Pharmakodynamische Wirkung von Dupilumab

Im Rahmen einer Reihe präklinischer und klinischer Studien mit Dupilumab konnte die Wirksamkeit einer IL-4Rα-Blockade nachgewiesen werden. Die Behandlung mit Dupilumab war mit einer Senkung der Konzentration von Typ-2-Immunitätsbiomarkern, wie z. B. dem Serum-IgE-Spiegel, gegenüber den Ausgangswerten assoziiert [1].

Pharmakokinetische Eigenschaften von Dupilumab

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse (PK-Analyse) ist die absolute Bioverfügbarkeit von Dupilumab bei Patienten mit atopischer Dermatitis, CRSwNP, Asthma, EoE und Prurigo nodularis vergleichbar und liegt nach einer subkutanen Dosis im Bereich von 61 % bis 64 % [1]. Die Pharmakokinetik von Dupilumab wird in erster Linie vom Gewicht der Patienten beeinflusst. Wie bei anderen monoklonalen Antikörpern sind die im Steady-State erreichten Talspiegel entscheidend für die Wirksamkeit. Die gewählten Dosierungsschemata führen in allen untersuchten Indikationen zu mit Dupilumab gesättigten IL-4- und IL-13-Rezeptoren während des gesamten Dosierungsintervalls.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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-assoziierten Pathomechanismus der Prurigo nodularis inhibiert.

Mit der Zulassungserweiterung von Dupilumab steht Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis nun erstmalig eine spezifisch zugelassene und zielgerichtete systemische Therapieoption zur Verfügung. Aufgrund des hohen Leidensdrucks und der Schwere der Erkrankung, gleichzeitig aber einem Mangel an wirksamen systemischen Therapieoptionen, besteht ein hoher medizinischer Bedarf, der mit der Zulassung von Dupilumab für PN adressiert wird.

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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|---------------------------|--------------------------------------|---|
| Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. | Nein | 12.12.2022 | G |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

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

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu Dupixent[®] mit dem Stand 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 Zulassung für die Behandlung mit Dupixent[®] im o. g. Anwendungsgebiet wurde am 12.12.2022 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/ 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 |
| Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ^b , 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 von ≥ 150 Zellen/μl oder FeNO Werte von ≥ 20 ppb beurteilt.</p> | 04.04.2022 |
| <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 kontrolliert 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 und Sicherheit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)</u></p> <p>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> | 23.01.2023 |
| <p>Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren^b, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p> <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 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Zulassungserweiterung am 25.11.2020 bezieht sich allerdings nur auf die Kinder von 6 bis 11 Jahren, die Zulassungserweiterung am 15.03.2023 nur auf die Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren.</p> | 15.03.2023 |

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 der aktuellen Fachinformation zu Dupixent® mit dem Stand März 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® sind aus den entsprechenden Fachinformationen und 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: 23.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
2. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. (2017): Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*; 171(1):217-28.e13.
3. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G (2021): Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. *Vaccines (Basel)*; 9(3)
4. Williams KA, Roh YS, Brown I, Sutaria N, Bakhshi P, Choi J, et al. (2021): Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of prurigo nodularis. *Expert Rev Clin Pharmacol*; 14(1):67-77.
5. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG (2020): Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*; 83(6):1567-75.
6. 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.
7. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG (2020): Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. *J Invest Dermatol*; 140(2):480-3.e4.

8. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. (2018): European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(7):1059-65.
9. Ständer S, Ketz M, Kossack N, Akumo D, Pignot M, Gabriel S, et al. (2020): Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol*; 100(18):adv00309.
10. Zeidler C, Ständer S (2016): The pathogenesis of Prurigo nodularis--'Super-Itch' in exploration. *Eur J Pain*; 20(1):37-40.
11. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. (2018): Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol*; 79(3):457-63.e5.
12. Jørgensen KM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP (2017): Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 31(2):e106-e7.
13. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. (2020): IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*; 5(4):e42.
14. Zeidler C, Pereira MP, Dugas M, Augustin M, Storck M, Weyer-Elberich V, et al. (2021): The burden in chronic prurigo: patients with chronic prurigo suffer more than patients with chronic pruritus on non-lesional skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 35(3):738-43.
15. Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y (2011): Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. *Eur J Dermatol*; 21(1):135-6.
16. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
17. Harb H, Chatila TA (2020): Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*; 50(1):5-14.
18. 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.