

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

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	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege	11
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i>)
CSU	Chronische spontane Urtikaria
EoE	Eosinophile Ösophagitis (<i>Eosinophilic Esophagitis</i>)
EOS	Eosinophile
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (<i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i>)
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
FEV ₁ /FVC	Relative Einsekundenkapazität (Tiffenau-Index)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
ICS	Inhalatives Corticosteroid (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IL-4R	Interleukin-4-Rezeptor
IL-4R α	Interleukin-4-Rezeptor-alpha
IL-13R α 1	Interleukin-13-Rezeptor-alpha-1

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
JAK	Janus Kinase
LABA	Langwirksamer Beta-2-Agonist (<i>Long-acting Beta2-Agonist</i>)
LAMA	Langwirksamer Muskarinantagonist (<i>Long-acting Muscarinic Receptor Antagonist</i>)
MRC	<i>Medical Research Council</i>
PN	Prurigo nodularis
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signalüberträger und Transkriptionsaktivator (<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>)
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
TYK2	Tyrosinkinase 2 (<i>Tyrosine Kinase 2</i>)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

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)
14350175	EU/1/17/1229/027	300 mg	2 Fertigpens
14350181	EU/1/17/1229/028	300 mg	6 Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Fertigpens)
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 Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Fertigpens)
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

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.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Dupilumab (Dupixent®) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin (Ig) G4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin (IL)-4 und IL-13 hemmt. Durch die Blockade der IL-4-Rezeptor-alpha (IL-4Rα)-Kette wird sowohl der IL-4-Signalweg über den Typ-I-Rezeptor (IL-4Rα und gemeinsame Gamma-Kette (γC)) als auch der IL-4-/IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4Rα und IL-13Rα) gehemmt [21, 29, 30]. 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 (*Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*, CRSwNP), Prurigo nodularis (PN), eosinophile Ösophagitis (*Eosinophilic Esophagitis*, EoE), die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) und chronische spontane Urtikaria (CSU) [6, 9, 19, 25, 32, 33].

Dupilumab ist seit dem 06. November 2025 für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben, zugelassen. Am 08. April 2026 wurde das Anwendungsgebiet auf Kinder von 2–11 Jahren erweitert, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

In den folgenden Abschnitten wird der Wirkmechanismus von Dupilumab dargestellt.

Zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen bei der CSU

Die CSU ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch das plötzliche Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödem, in der Regel in Verbindung mit Juckreiz gekennzeichnet ist [15]. Die Häufigkeit von Angioödem ist bei Kindern allerdings deutlich geringer als bei den erwachsenen CSU-Patienten [2, 27]. Dabei treten die Symptome über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen täglich oder nahezu täglich und ohne identifizierbare Auslöser auf [38].

Es wird davon ausgegangen, dass die CSU im Wesentlichen eine Mastzell-vermittelte Erkrankung darstellt, der eine Autoimmunität zugrunde liegt und die durch die Typ-2-Inflammation verstärkt wird [3, 14]. Die Haupttreiber der Typ-2-Inflammation sind die Typ-2-Zytokine, IL-4 und IL-13, die eine intrazelluläre Signalweiterleitung über den IL-4-Rezeptor (IL-4R) auslösen, der an den Zelloberflächen von Mastzellen vorkommt und dessen Aktivierung eine Degranulation bewirkt.

Als Ursachen für die CSU kommen u. a. eine Typ-I-Autoimmunität (Autoallergie) oder Typ-IIb-Autoimmunität in Betracht. Liegt eine Autoallergie vom Typ I (*"autoallergische CSU"*) vor, handelt es sich um eine Auto-IgE-vermittelte Reaktion gegen ein Autoantigen. Bei der Autoimmunität vom Typ IIb sind IgG- und IgM-Antikörper (zum Teil auch IgA) gegen zelluläre Strukturen auf Mastzellen beispielsweise den IgE-Rezeptor FcεRI gerichtet [1, 3], wodurch die Mastzellen aktiviert werden [14, 24]. Mastzellen schütten als Teil des angeborenen Immunsystems infolge einer Aktivierung Histamin und weitere Botenstoffe wie IL-4 und IL-13 aus. Patienten mit CSU weisen sowohl eine erhöhte Konzentration von IL-4 im Serum auf als auch häufiger IL-4-exprimierende Zellen in der Haut [36], was auf einen Beitrag von IL-4 zur Pathogenese der CSU hindeutet. Allerdings kann die Ursache für das Auftreten der Symptome bei einer CSU auch gänzlich unbekannt sein [38]. Bei Kindern überwiegt nach aktuellen Studien die autoallergische Form der CSU mit erhöhten Gesamt-IgE-Spiegeln, während die Typ-IIb-Autoimmunität deutlich seltener nachgewiesen wird. Dies spricht für eine stärkere Beteiligung von Typ-2-Immunprozessen bei Kindern [10, 18].

Die Signalweiterleitung durch IL-4 und IL-13 und die damit verbundene Verstärkung der allergischen Reaktion erfolgt über die IL-4R des Typs I und II [5, 13, 23]. Diese sind sowohl an den Oberflächen der B-Zellen als auch den Basophilen und Eosinophilen vorzufinden [7, 31, 34].

Weiterhin bewirkt die Freisetzung von IL-4/IL-13 und Histaminen eine erhöhte Gefäßpermeabilität [16, 17, 22], wodurch diese Zytokine in die Hautschichten Dermis und Epidermis gelangen [28]. Dies hat Flüssigkeitsansammlungen in der Dermis zur Folge, woraus die charakteristischen Anschwellungen in Form von Quaddeln oder Angioödemem entstehen. Ein weiterer Beitrag zur Pathophysiologie ist die Sensitivierung Juckreiz-spezifischer sensorischer Neuronen durch eine Überexpression von IL-4 und IL-13 [35].

Eine detaillierte Beschreibung des zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus sowie des Krankheitsbildes der CSU wird im Modul 3 M aufgeführt.

Wirkmechanismus von Dupilumab bei der CSU

Im zentralen Pathomechanismus der CSU, der Typ-I- bzw. Typ-IIb-Autoimmunität, 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 CSU im Rahmen einer gezielten Immuntherapie in Frage.

Die Zielstrukturen von IL-4 und IL-13 sind die IL-4R des Typs I und II. IL-4 bindet an beide Rezeptortypen, IL-13 nur an den Typ-II-Rezeptor [11]. Die Rezeptoren sind jeweils aus 2 Untereinheiten zusammengesetzt, dabei ist ihnen die IL-4R α -Untereinheit gemeinsam [20]. Zu dieser gemeinsamen Untereinheit kommt jeweils noch eine rezeptorspezifische, die γ C beim Typ-I-Rezeptor [37] und die Untereinheit IL-13R α 1 beim Typ-II-Rezeptor, hinzu [26].

Dupilumab, ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, bindet an die IL4R α -Untereinheit und hemmt somit sowohl den Signalweg von IL-4 als auch den von IL-13 (Abbildung 2-1) [12]. Durch diese Hemmung kann Dupilumab grundlegende Mechanismen der Typ-2-Inflammation gezielt unterbinden. Zu diesen Mechanismen gehören u. a. die Typ-2-T-Helferzelle (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 [12].

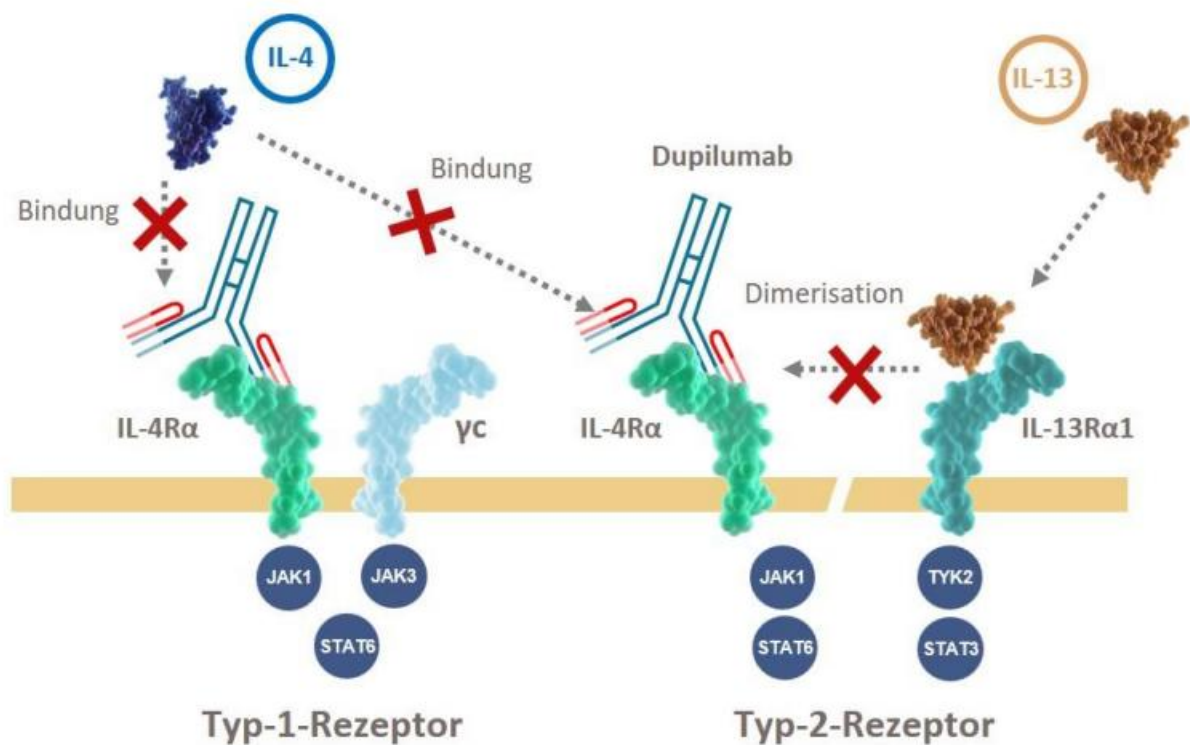


Abbildung 2-1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege

γ C: Gemeinsame Gamma-Kette; IL: Interleukin; IL-4R α : Interleukin-4-Rezeptor-alpha; IL-13R α 1: Interleukin-13-Rezeptor-alpha-1; JAK: Janus Kinase; STAT: Signalüberträger und Transkriptionsaktivator; TYK2: Tyrosinkinase 2

Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [8]

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 mit einer Senkung der Konzentration von Typ-2-Immunitätsbiomarkern, wie z. B. dem Serum-IgE-Spiegel, gegenüber den Ausgangswerten assoziiert [30].

Die erteilte europäische Zulassung von Dupilumab zur Behandlung der CSU bei Kindern basiert auf den klinischen Studien LIBERTY-CSU CUPID A und C sowie LIBERTY-CSU CUPIDKids. Diese belegen den therapeutischen Nutzen des Arzneimittels bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben. In diesen Studien konnte sowohl die Wirksamkeit als auch das günstige Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Kindern von 2–11 Jahren mit CSU bestätigt werden. Nach 24-wöchiger Behandlung zeigte sich sowohl eine Verbesserung der CSU-Symptomatik als auch eine Verbesserung der eingeschätzten Schwere der Erkrankung, die mit Vorteilen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergingen [4, 25].

Pharmakokinetische Eigenschaften von Dupilumab

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse (PK-Analyse) ist die absolute Bioverfügbarkeit von Dupilumab bei Patienten mit AD, CRSwNP, Asthma, EoE, PN und CSU vergleichbar und liegt nach einer subkutanen Dosis im Bereich von 61–64 % [29, 30]. 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.

Die Pharmakokinetik von Dupilumab wird, wie oben beschrieben, in erster Linie vom Gewicht der Patienten beeinflusst. Die Dosierung wurde daher bei Kindern entsprechend angepasst, sodass mit Erwachsenen vergleichbare Dupilumab-Konzentrationen erreicht werden [29, 30].

Fazit

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der mit der Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge zentrale und proximale Faktoren des Th2-Zellen-assoziierten Pathomechanismus der CSU inhibiert.

Mit der Zulassungserweiterung von Dupilumab steht Kindern von 2–11 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer CSU, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben, nun erstmalig eine zugelassene zielgerichtete systemische Therapieoption zur Verfügung. Aufgrund des hohen Leidensdrucks und der Schwere der Erkrankung, gleichzeitig aber einem Mangel an wirksamen bzw. an zugelassenen sicheren und langfristig einsetzbaren systemischen Therapieoptionen, besteht ein hoher medizinischer Bedarf, der mit der Zulassung von Dupilumab für CSU bei Kindern 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 deutschen 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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer CSU bei Kindern von 2–11 Jahren, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben. ^b	Nein	08.04.2026	M
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer chronischer spontaner Urtikaria bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (ab 2 Jahren), die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben.“ Die Zulassungserweiterung am 06.11.2025 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die Zulassungserweiterung am 08.04.2026 nur auf Kinder von 2 bis 11 Jahren. CSU: Chronische spontane Urtikaria; IgE: Immunglobulin E			

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

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu Dupixent[®] mit dem Stand 04/2026 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 08. April 2026 erteilt.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive 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 <i>Add-on</i>-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 Corticosteroide (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 <i>Add-on</i> -Therapie mit intranasalen Corticosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden 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 <i>Add-on</i>-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 Corticosteroide (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 (...) Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ-2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut ≥ 150 Zellen/μl oder FeNO ≥ 20 ppb beurteilt.	04.04.2022
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.12.2022

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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)^c. 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 medikamentösen Therapie (orale topische Corticosteroide) behandelt worden. In TREET Teil B waren 49 % der mit oralen topischen Corticosteroiden behandelten Patienten unzureichend therapiert, haben diese nicht vertragen oder waren kontraindiziert.	23.01.2023
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.	15.03.2023
Dupixent ist angezeigt als <i>Add-on</i>-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1). Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)</u> In beide Studien wurden Patienten mit einer Diagnose von COPD mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Lungenfunktion (FEV_1/FVC-Quotient nach Gabe eines Bronchodilatators $< 0,7$ und FEV_1 nach Gabe eines Bronchodilatators von 30 % bis 70 % des vorhergesagten Wertes), chronischem produktivem Husten über mindestens 3 Monate im vorherigen Jahr und einer minimalen Eosinophilenzahl im Blut von 300 Zellen/μl bei Screening eingeschlossen. Die Patienten waren nicht ausreichend therapiert bei einem Dyspnoe-Score des <i>Medical Research Council</i> (MRC) ≥ 2 (Skala 0–4) und mindestens zwei mittelschweren Exazerbationen oder einer schweren Exazerbation im vorherigen Jahr trotz Behandlung mit einer Dreifach-Erhaltungstherapie, bestehend aus einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA), einem langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) und einem inhalativen Corticosteroid (ICS). War ICS nicht angebracht, durften die Patienten eine Erhaltungstherapie mit einem LAMA und LABA erhalten.	28.06.2024

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt^c (siehe Abschnitt 5.1). Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)</u> Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren mit EoE in einer zweiteiligen Studie über bis zu 52 Wochen (EoE KIDS Teil A und Teil B) untersucht. Bei allen eingeschlossenen Patienten musste zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben, 77,5 % waren vor Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen medikamentösen Therapie (orale topische Corticosteroide) behandelt worden und 53,5 % der Patienten waren unzureichend therapiert, haben orale topische Corticosteroide nicht vertragen oder diese waren kontraindiziert.	05.11.2024
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer chronischer spontaner Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren), die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben.^d	06.11.2025
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. 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. c: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.“ Die Zulassungserweiterung am 05.11.2024 bezieht sich allerdings nur auf Kinder von 1 bis 11 Jahren. d: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer chronischer spontaner Urtikaria bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (ab 2 Jahren), die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend ansprechen und im Rahmen ihrer CSU-Therapie bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben.“ Die Zulassungserweiterung am 06.11.2025 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die Zulassungserweiterung am 08.04.2026 nur auf Kinder von 2 bis 11 Jahren. AD: Atopische Dermatitis; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; CSU: Chronische spontane Urtikaria; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EOS: Eosinophile; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FEV₁/FVC: Relative Einsekundenkapazität (Tiffenau-Index); ICS: Inhalatives Corticosteroid; IgE: Immunglobulin E; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; MRC: <i>Medical Research Council</i>; PN: Prurigo nodularis	

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 04/2026 entnommen [29, 30].

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, et al. *IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεRIα are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria*. Allergy. 2020; 75(12): 3208–15.
<https://doi.org/10.1111/all.14412>.
2. Balp M-M, Weller K, Carboni V, et al. *Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients*. Pediatr Allergy Immunol. 2018; 29(6): 630–6. <https://doi.org/10.1111/pai.12910>.

3. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. *Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria*. Front Immunol. 2019; 10(-): 627. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00627>.
4. Casale T, Saini S, Bernstein J, et al. *Dupilumab significantly improves itch and hives in patients with chronic spontaneous urticaria (CUPID study C)*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024; 133(6, Supplement 2): S2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.10.005>.
5. Chomarat P, Banchereau J. *Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies*. Int Rev Immunol. 1998; 17(1-4): 1–52. <https://doi.org/10.3109/08830189809084486>.
6. Dellon ES, Hirano I. *Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis*. Gastroenterology. 2018; 154(2): 319-332.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.067>.
7. Dubois GR, Schweizer RC, Versluis C, et al. *Human eosinophils constitutively express a functional interleukin-4 receptor: interleukin-4 -induced priming of chemotactic responses and induction of PI-3 kinase activity*. Am J Respir Cell Mol Biol. 1998; 19(4): 691–9. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.19.4.3208>.
8. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, et al. *Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease*. Nat Rev Drug Discov. 2016; 15(1): 35–50. <https://doi.org/10.1038/nrd4624>.
9. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. *Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases*. Expert Rev Clin Immunol. 2017; 13(5): 425–37. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1298443>.
10. Giraldo RHR, Chinchilla CF, Taramuel LOT, Oviedo FMM. *Urticaria in Children: Common Points and Differences with Treatment in Adults*. Current Treatment Options in Allergy. 2025; 12(1): 27. <https://doi.org/10.1007/s40521-025-00405-z>.
11. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E. *Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis*. Immunotherapy. 2015; 7(10): 1043–58. <https://doi.org/10.2217/imt.15.69>.
12. Harb H, Chatila TA. *Mechanisms of Dupilumab*. Clin Exp Allergy. 2020; 50(1): 5–14. <https://doi.org/10.1111/cea.13491>.
13. Iwaszko M, Biały S, Bogunia-Kubik K. *Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis*. Cells. 2021; 10(11): 3000. <https://doi.org/10.3390/cells10113000>.
14. Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. *Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know*. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(6): 1772-1781.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.050>.
15. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, et al. *Urticaria*. Nat Rev Dis Primers. 2022; 8(1): 61. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00389-z>.
16. Kotowicz K, Callard RE, Friedrich K, et al. *Biological activity of IL-4 and IL-13 on human endothelial cells: functional evidence that both cytokines act through the same receptor*. Int Immunol. 1996; 8(12): 1915–25. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.12.1915>.
17. Kotowicz K, Callard RE, Klein NJ, Jacobs MG. *Interleukin-4 increases the permeability of human endothelial cells in culture*. Clin Exp Allergy. 2004; 34(3): 445–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01902.x>.

18. Kumaran MS, P J, Herlekar R, Parsad D. *Unveiling age-related differences in chronic spontaneous urticaria: a retrospective analysis comparing clinical, immunological profile, and treatment responses among pediatric and adult patients with chronic spontaneous urticaria*. Archives of Dermatological Research. 2025; 317(1): 918. <https://doi.org/10.1007/s00403-025-04418-1>.
19. Labib A, Ju T, Vander Does A, Yosipovitch G. *Immunotargets and Therapy for Prurigo Nodularis*. Immunotargets Ther. 2022; 11(1): 11–21. <https://doi.org/10.2147/ITT.S316602>.
20. LaPorte SL, Juo ZS, Vaclavikova J, et al. *Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system*. Cell. 2008; 132(2): 259–72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.030>.
21. Le Floch A, Allinne J, Nagashima K, et al. *Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Ra antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation*. Allergy. 2020; 75(5): 1188–204. <https://doi.org/10.1111/all.14151>.
22. Leung DYM, Bissonnette R, Kreimer S, et al. *Dupilumab Inhibits Vascular Leakage of Blood Proteins Into Atopic Dermatitis Skin*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023; 11(5): 1421–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.020>.
23. Liang H-E, Reinhardt RL, Bando JK, et al. *Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity*. Nat Immunol. 2011; 13(1): 58–66. <https://doi.org/10.1038/ni.2182>.
24. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. *Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020*. Int Arch Allergy Immunol. 2020; 181(5): 321–33. <https://doi.org/10.1159/000507218>.
25. Maurer M, Casale TB, Saini SS, et al. *Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials*. J Allergy Clin Immunol. 2024; 154(1): 184–94. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.01.028>.
26. McCormick SM, Heller NM. *COMMENTARY: IL-4 AND IL-13 RECEPTORS AND SIGNALING*. Cytokine. 2015; 75(1): 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.023>.
27. Özçeker D, Can PK, Terzi Ö, et al. *Differences between adult and pediatric chronic spontaneous urticaria from a cohort of 751 patients: Clinical features, associated conditions and indicators of treatment response*. Pediatr Allergy Immunol. 2023; 34(2): e13925. <https://doi.org/10.1111/pai.13925>.
28. Saini SS, Kaplan AP. *Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(4): 1097–106. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.013>.
29. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
30. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: April 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
31. Valent P, Besemer J, Kishi K, et al. *Human basophils express interleukin-4 receptors*. Blood. 1990; 76(9): 1734–8. <https://doi.org/10.1182/blood.V76.9.1734.1734>.

32. van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, et al. *T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease*. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121(6): 1435-41, 1441.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.018>.
33. van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. *Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators*. Allergy. 2006; 61(11): 1280–9. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01225.x>.
34. Yanagihara Y, Ikizawa K, Kajiwara K, et al. *Functional significance of IL-4 receptor on B cells in IL-4-induced human IgE production*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1995; 96(6 Pt 2): 1145–51. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(95\)70199-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(95)70199-0).
35. Yang T-LB, Kim BS. *Pruritus in allergy and immunology*. J Allergy Clin Immunol. 2019; 144(2): 353–60. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.016>.
36. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, et al. *TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction*. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109(4): 694–700. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.123236>.
37. Zhang J-L, Buehner M, Sebald W. *Functional epitope of common gamma chain for interleukin-4 binding*. Eur J Biochem. 2002; 269(5): 1490–9. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.02796.x>.
38. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, et al. *Deutsche S3-Leitlinie zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria, adaptiert von der internationalen S3-Leitlinie; AWMF-Leitlinienregister (013-028)* [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-028l_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf.