

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: 25.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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.	9

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>)
EC	Europäische Kommission (<i>European Commission</i>)
EoE	Eosinophile Ösophagitis (<i>Eosinophilic Esophagitis</i>)
EOS	Eosinophile
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (<i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i>)
ICS	Inhalatives Corticosteroid (<i>Inhaled Corticosteroids</i>)
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IL-4R α	IL-4-Rezeptor-alpha
IL-13R α 1	IL-13-Rezeptor-alpha-1
LABA	Langwirksamer Beta-2-Agonist (<i>Long-acting Beta 2-Agonist</i>)
LAMA	Langwirksamer Muskarinantagonist (<i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
PN	Prurigo nodularis
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
γ C	Gemeinsame Gamma-Kette (<i>Common Gamma Chain</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12727279	EU/1/17/1229/006	300 mg	2 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem
12727291	EU/1/17/1229/008	300 mg	6 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem (3 Packungen mit je 2 Spritzen)
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			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Dupilumab (Dupixent®) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin (Ig) G 4-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 (γ C) 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 [22, 29]. IL-4 bindet an beide Rezeptortypen, IL-13 nur an den Typ-II-Rezeptor.

Die Interleukine 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), die eosinophile Ösophagitis (*Eosinophilic Esophagitis*, EoE) und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) [9, 12, 20, 22, 32, 33].

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (*Inhaled Corticosteroids*, ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (*Long-Acting Beta 2-Agonist*, LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (*Long-Acting Muscarinic Antagonist*, LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist. Die Zulassung für Dupilumab im Anwendungsgebiet COPD wurde am 28.06.2024 durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) erteilt.

Im Folgenden wird der Wirkmechanismus von Dupilumab detailliert dargestellt.

Zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen bei der COPD

Die COPD ist eine chronische, in der Regel progredient verlaufende Atemwegs- und Lungenerkrankung, die durch eine, auch nach Gabe von Bronchodilatoren, nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist. Sie geht einher mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis und/oder einem Lungenemphysem [13]. Die Exazerbation der COPD ist definiert als eine akute, über mindestens 2 Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die eine Intensivierung der COPD-Therapie erfordert [7, 35]. Oftmals werden Exazerbationen durch virale und/oder bakterielle Infektionen ausgelöst, treten aber auch häufiger bei COPD-Patienten mit einer Typ-2-Inflammation auf, bei denen ein Anstieg der Eosinophilen im Sputum vorausgehen kann [31]. Das Auftreten von schweren Exazerbationen bedeuten eine weitere Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustands des Patienten, was mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, einer geringeren körperlichen Leistungsfähigkeit und einer geringeren Lebensqualität einher geht. Dies führt zu einem Fortschreiten der Erkrankung und daraus resultierend einer schlechteren Prognose [4, 17, 18].

Die COPD ist eine komplexe Erkrankung, bei der eine Vielzahl von Entzündungszellen wie Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Makrophagen und eosinophile Granulozyten aktiviert werden, die zur Entzündungsreaktion beitragen [1, 5]. Obwohl bei der Mehrheit der COPD-Patienten eine neutrophile Inflammation vorherrscht, ist die Erkrankung bei einem Teil der Patienten mit einer erhöhten Eosinophilenzahl assoziiert [28, 30]. Diese deutet auf eine Typ-2-Inflammation hin, die mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen in Verbindung gebracht wird [31, 34]. Die Entzündungskaskade wird durch T-Helferzellen vom Typ 2 aktiviert und vor allem durch die Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 vermittelt [10]. Die Interleukine IL-4 und IL-13 fördern die IgE-Produktion von B-Zellen, was zur Degranulation von Basophilen und Mastzellen und zur damit verbundenen Freisetzung von entzündungsfördernden Mediatoren führt. Zudem kommt es zu einer Störung der epithelialen Barriere sowie zu einem Umbau von Gewebe [6, 23]. Eine erhöhte Konzentration der T-Helferzellen vom Typ 2 (Th2) kann zu einer erhöhten Eosinophilenzahl im Sputum und im Blut führen [28].

Die IL-4- und IL-13-Signalwege fördern des Weiteren die Infiltration von Eosinophilen in das Lungengewebe und den Transport zum Entzündungsherd. Somit gehören IL-4 und IL-13 zu den bedeutendsten Typ-2-Zytokinen (Interleukine) für Atemwegserkrankungen vom Typ 2 [23].

Die periphere Eosinophilie wurde als Marker für eine Typ-2-Inflammation identifiziert und charakterisiert eine Gruppe von COPD-Patienten mit besonderen klinischen Merkmalen, zu denen häufigere Exazerbationen der Atemwege sowie eine erhöhte Gesamtmortalität gehören können [19, 36].

Wirkmechanismus von Dupilumab bei der COPD

Bei 11,1-37,5 % der Patienten mit COPD ist eine Typ-2-Inflammation anhand einer Erhöhung der Eosinophilen im Blut nachweisbar [2, 27]. Auch weitere Studien belegen, dass sich die Anzahl der Eosinophilen im Blut der Patienten mit COPD innerhalb dieser Spanne bewegen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass das Vorgehen zur Bestimmung der Eosinophilenzahl, deren Grenzwert sowie die Patientenpopulation, innerhalb der Studien variierten [8, 14, 25, 26, 34, 36]. Während akuter Exazerbationen konnten erhöhte IL-4- und IL-13-Level nachgewiesen werden [25, 34]. Beide Interleukine sind Teil der wesentlichen pathologischen Prozesse der COPD zu denen die Fibrose, epitheliale Barrierefunktion sowie die Becherzellhyperplasie, mukoziliäre Dysfunktion und Schleimhypersekretion zählen [3, 23].

Im zentralen Pathomechanismus der COPD mit Typ-2-Inflammation, die wie beschrieben beispielsweise durch eine erhöhte Eosinophilenzahl im Blut charakterisiert sein kann, nehmen IL-4 und IL-13 demzufolge eine bedeutsame Rolle ein. Damit kommen IL-4 und IL-13 bzw. ihre Rezeptoren als Zielstrukturen zur Behandlung der COPD mit einer Typ-2-Inflammation 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 [15]. Die Rezeptoren sind jeweils aus zwei Untereinheiten zusammengesetzt, dabei ist ihnen die IL-4-Rezeptor-alpha-Untereinheit (IL-4R α) gemeinsam [21]. 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 [24, 37].

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 (siehe Abbildung 2-1) [16]. Durch diese Hemmung kann Dupilumab grundlegende Mechanismen dieser spezifischen Immunsignalwege gezielt unterbinden. Zu diesen Mechanismen gehören unter anderem die Differenzierung von Th0- zu Th2-Zellen, 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 Zelladhäsionsmoleküle des Gefäßendothels beeinflussen und hier beispielsweise die Zellmigration in entzündetes Gewebe verringern [16].

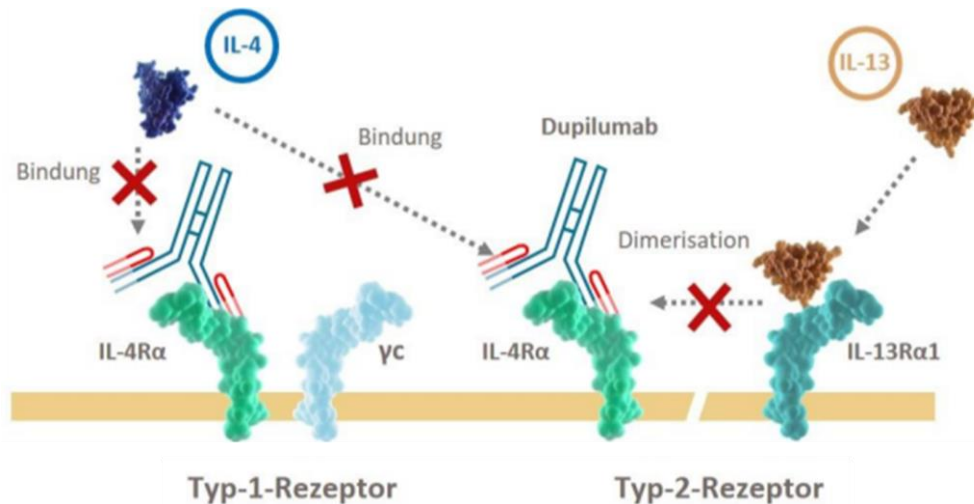


Abbildung 2-1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege.

γC: gemeinsame Gamma-Kette, IL: Interleukin, IL-4Ra: IL-4-Rezeptor-alpha, IL-13Ra1: IL13-Rezeptor-alpha-1
Quelle: Modifiziert nach [11, 22].

Pharmakodynamische Wirkung von Dupilumab

Im Rahmen einer Reihe präklinischer und klinischer Studien mit Dupilumab konnte die Wirksamkeit einer IL-4Ra-Blockade nachgewiesen werden. Die Behandlung mit Dupilumab war mit einer Senkung der Konzentration von Typ-2-Biomarkern assoziiert [29].

Pharmakokinetische Eigenschaften von Dupilumab

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

Fazit

Angesichts der Krankheitschwere der COPD mit einer Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch eine erhöhte Eosinophilenzahl im Blut, besteht ein erheblicher Bedarf an einer wirksamen und gut verträglichen Therapie zur Verbesserung der Lungenfunktion, Verhinderung von Exazerbationen und Verlangsamung des Krankheitsprogresses bei dieser Patientenpopulation. Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von IL-4 und IL-13 hemmt [22]. Dupilumab bindet an die alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors (IL-4Ra) und inhibiert dadurch die intrazelluläre IL-4R-Signalweiterleitung, die sowohl durch IL-4 als auch durch IL-13 ausgelöst wird. Damit hemmt Dupilumab die Typ-2-Inflammation, die bei einer Reihe von immunologischen Erkrankungen, wie auch bei einer Untergruppe der COPD-Patienten, eine zentrale Rolle spielt [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 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 Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Dupixent ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneten 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).	Nein	28.06.2024	J
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist			

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

Die Angaben wurden der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) zu Dupixent[®] mit dem Stand 06/2024 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 28.06.2024 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 Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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 <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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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
<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></p> <p>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.</p>	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
<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> <p>AD: Atopische Dermatitis; CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EOS: Eosinophile; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IgE: Immunglobulin E; PN: Prurigo nodularis</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der SmPC zu Dupixent[®] mit dem Stand 06/2024 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 der SmPC zu Dupixent[®] sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Informationen zum Wirkmechanismus von Dupixent[®] sind aus der entsprechenden SmPC und dem *European Public Assessment Report* (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. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1248–56. doi:10.1056/NEJMra1900475.
2. Ajithkumar, C.S. Peripheral blood eosinophilia in COPD: prevalence and clinical characteristics. 2018;2:223–8.
3. Bade G, Khan MA, Srivastava AK, Khare P, Solaiappan KK, Guleria R, et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:759–73.
4. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16–27.
5. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:454–66. doi:10.1038/s41577-018-0006-6.
6. Brightling CE, Greening NJ. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019;54:N.A.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD Teilpublikation der Langfassung: 2. Auflage. Version 1. 2021. 2021. <https://www.leitlinien.de/themen/copd/2-auflage/2-auflage>. [Zugriff: 04.07.2024].
8. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017. doi:10.1183/13993003.01162-2017.
9. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154:319-332.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.067.

10. Fieldes M, Bourguignon C, Assou S, Nasri A, Fort A, Vachier I, et al. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Res.* 2021;7:1–14.
11. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50.
12. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:425–37.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V: (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). 2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3454/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-07-01.pdf. [Zugriff: 08.07.2024].
14. Halpin DMG, Jong HJI de, Carter V, Skinner D, Price DB. Distribution, Temporal Stability and Appropriateness of Therapy of Patients With COPD in the UK in Relation to GOLD 2019. *EClinicalMedicine.* 2019;14:32–41. doi:10.1016/j.eclinm.2019.07.003.
15. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy.* 2015;7:1043–58. doi:10.2217/imt.15.69.
16. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020;50:5–14.
17. Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the "stroke of the lungs"? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1579–86.
18. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, Yang IA. Acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016;21:1152–65.
19. Kolsum U, Damera G, Pham T-H, Southworth T, Mason S, Karur P, et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1181-1184.e7. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.027.
20. Labib A, Ju T, Vander Does A, Yosipovitch G. Immunotargets and Therapy for Prurigo Nodularis. *Immunotargets Ther.* 2022;11:11–21. doi:10.2147/ITT.S316602.
21. LaPorte SL, Juo ZS, Vaclavikova J, Colf LA, Qi X, Heller NM, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system. *Cell.* 2008;132:259–72. doi:10.1016/j.cell.2007.12.030.
22. Le Floch A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy.* 2020;75:1188–204.
23. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022;8:1–19.
24. McCormick SM, Heller NM. COMMENTARY: IL-4 AND IL-13 RECEPTORS AND SIGNALING. *Cytokine.* 2015;75:38–50. doi:10.1016/j.cyto.2015.05.023.
25. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1402–4. doi:10.1164/rccm.201701-0009LE.

26. Oshagbemi OA, Franssen FME, van Kraaij S, Braeken DCW, Wouters EFM, Maitland-van der Zee AH, et al. Blood Eosinophil Counts, Withdrawal of Inhaled Corticosteroids and Risk of COPD Exacerbations and Mortality in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *COPD*. 2019;16:152–9. doi:10.1080/15412555.2019.1608172.
27. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, Daniels JM, van der Valk P, Schoorl M, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2017;131:118–24. doi:10.1016/j.rmed.2017.07.064.
28. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:39–47.
29. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC): Stand: Juni 2024. 2017. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].
30. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agustí A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44:1697–700. doi:10.1183/09031936.00162414.
31. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29:906–13.
32. van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, van Zele T, Holtappels G, Ruyck N de, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1435-41, 1441.e1-3. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.018.
33. van Zele T, Claeys S, Gevaert P, van Maele G, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*. 2006;61:1280–9. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01225.x.
34. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:965–74.
35. Vogelmeier CF, Buhr RG, Burghuber O, Criée C-P, Ewig S, Godnic-Cvar J, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie*. 2018;72:253–308.
36. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2037-2047.e10. doi:10.1016/j.jaci.2018.04.010.
37. Zhang J-L, Buehner M, Sebald W. Functional epitope of common gamma chain for interleukin-4 binding. *Eur J Biochem*. 2002;269:1490–9. doi:10.1046/j.1432-1033.2002.02796.x.