

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.11.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	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**

	<b>Seite</b>
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 1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege $\gamma$ C: Gemeinsame Gamma-Kette, IL: Interleukin, IL-4R $\alpha$ : IL-4-Rezeptor-alpha, IL-13R $\alpha$ 1: IL-13-Rezeptor-alpha-1; Quelle: Modifiziert nach [24].....	8
---	---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
EoE	Eosinophile Ösophagitis
ICS	Inhalative Corticosteroide
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
LABA	Langwirksamer Beta-2-Agonist
LAMA	Muskarinantagonist
PN	Prurigo nodularis
PZN	Pharmazentralnummer
Th2	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

<b>Wirkstoff:</b>	Dupilumab
<b>Handelsname:</b>	Dupixent®
<b>ATC-Code:</b>	D11AH05

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12727279	EU/1/17/1229/006	300 mg	2 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem
12727291	EU/1/17/1229/008	300 mg	6 (3 x 2) 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 (3 x 2) 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) Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Fertigpens)
14350175	EU/1/17/1229/027	300 mg	2 Fertigpens
14350181	EU/1/17/1229/028	300 mg	6 (2 x 3) Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Fertigpens)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Dupilumab (Dupixent®) ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin G4-(IgG4-)Antikörper, der die Signalwege von Interleukin (IL-)4 und IL-13 hemmt. Dies wird durch die Blockade der IL-4-Rezeptor-alpha-(IL-4R $\alpha$ -)Kette durch die Bindung von Dupilumab bewirkt. Die IL-4R $\alpha$ -Kette ist ein Bestandteil der Zielrezeptoren sowohl des IL-4-Signalwegs (Typ-I-IL-4-Rezeptor, zusammengesetzt aus der IL-4R $\alpha$ -Kette und der gemeinsamen Gamma-Kette) als auch des IL-13-Signalwegs (Typ-II-IL-4-Rezeptor, bestehend aus der IL-4R $\alpha$ -Kette und der IL-13-Rezeptor-alpha-Kette) [1, 2].

IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt. Dazu gehören Erkrankungen wie atopische Dermatitis (AD), Asthma bronchiale, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), Prurigo nodularis (PN), die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die eosinophile Ösophagitis (EoE) [3-8].

Dupilumab ist seit dem 23.01.2023 als erster Antikörper in dem Indikationsgebiet der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg zugelassen [9]. Die relevante Zielpopulation für Dupilumab im vorliegenden Nutzendossier umfasst Kinder 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. Die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete von Dupilumab sind in Tabelle 2-4 aufgeführt.

### **Zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen der eosinophilen Ösophagitis**

Die EoE ist eine chronisch-entzündliche und progrediente Erkrankung der Speiseröhre [10, 11]. Sie beginnt meist rein inflammatorisch und entwickelt mit fortschreitender Dauer der Erkrankung einen fibrostenotischen Phänotyp [12]. Durch die chronische Entzündung werden morphologische Veränderungen des Ösophagus wie Exsudate, longitudinale Furchen, Ödeme und Ringe hervorgerufen [11, 13]. Außerdem kommt es zu funktionalen Veränderungen wie Verengungen (Stenosen) bis hin zu hochgradigen Einengungen (Strikturen) der Speiseröhre [10, 11]. Die Entzündung äußert sich in den typischen Symptomen der EoE, die sich unmittelbar auf die Nahrungsaufnahme auswirken. Da die EoE bei kleinen Kindern noch nicht sehr weit fortgeschritten ist, kann dies in weniger stark ausgeprägten und teilweise sehr unspezifischen Symptomen resultieren [13, 14]. Hinzu kommt, dass diese in der Regel nur durch die unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen berichtet werden können [15]. Die häufigsten Symptome bei Säuglingen und Kleinkindern sind Erbrechen, Übelkeit, Nahrungsverweigerung und Gedeihstörungen [13]. Wie bei Erwachsenen und Jugendlichen kann sich die EoE auch bei Kindern in Form von Schluckstörungen (Dysphagie) und dem Steckenbleiben von Nahrung im Ösophagus (Bolusimpaktionen) äußern, was mit fortschreitendem Alter häufiger auftritt (für Details zum Krankheitsbild siehe Abschnitt 3.2 von Modul 3K) [13, 16].

Die Pathogenese der EoE ist multifaktoriell. So tragen eine defekte Barrierefunktion des Ösophagusepithels, eine übersteigerte Immunantwort, genetische Prädisposition und/oder Umweltfaktoren zur Entstehung der chronischen Entzündung des Ösophagus bei [10, 16].

Die EoE ist durch eine Typ-2-Inflammation charakterisiert, die sich unter anderem in einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen in der Ösophaguskosa sowie erhöhten IL-4-, IL-5- und IL-13-Leveln äußert [17, 18]. IL-4 und IL-13 sind dabei zentrale Treiber der Typ-2-Inflammation, sodass eine Regulierung dieser Zytokine von besonderer Bedeutung für die Behandlung der EoE ist [17, 18]. IL-4 und IL-13 vermitteln unter anderem die Migration von Eosinophilen zum Ösophagusepithel, beispielsweise über die Expression des Chemokins Eotaxin-3, und sind somit maßgeblich an der gestörten Barrierefunktion des Ösophagusepithels bei EoE beteiligt [17]. Des Weiteren sind IL-4 und IL-13 an der Aktivierung von Immunzellen wie M2-Makrophagen beteiligt [19]. IL-13 spielt außerdem eine Rolle beim Gewebeumbau des Ösophagus, der durch eine zunehmende Fibrosierung des Gewebes gekennzeichnet ist und zu möglichen Strikturen und den damit einhergehenden Funktionsstörungen des Ösophagus im weiteren Verlauf der Erkrankung führen kann [17, 18]. IL-4 ist hingegen an der Ausdifferenzierung der T-Helferzellen zu Typ-2-T-Helferzellen (Th2) beteiligt. Da diese selbst verstärkt IL-4, IL-13, IL-5 und weitere Zytokine der Typ-2-Inflammation freisetzen, führt die IL-4-vermittelte Ausdifferenzierung der Th2-Zellen zu einer verstärkten Inflammation und einem positiven Feedback-Mechanismus [17, 18]. Als weiteres ist im Ösophagusgewebe in erhöhter Konzentration vorliegendes Zytokin IL-5 an der Ausreifung und Differenzierung der Eosinophilen beteiligt und trägt somit ebenfalls zur gesteigerten Anzahl der Eosinophilen in der Ösophaguskosa bei [20]. Die zugrunde liegende Pathophysiologie der EoE ist altersunabhängig [17, 21].

Bei vielen Kindern mit EoE besteht eine begleitende Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Lebensmittelallergie oder andere Typ-2-inflammatorische Begleiterkrankungen wie allergische Rhinitis, AD oder Asthma bronchiale [16, 22, 23]. Die EoE ist eine späte Manifestation des allergischen Marsches, der die Entwicklung von Allergien schon im Säuglings- und Kleinkindalter, denen im späteren Verlauf weitere Allergien folgen, beschreibt [23].

### Wirkmechanismus von Dupilumab bei eosinophiler Ösophagitis

Zentraler Treiber der Pathogenese der EoE ist die Überexpression der Zytokine IL-4 und IL-13, wodurch sie bzw. ihre Rezeptoren im Rahmen einer gezielten Immuntherapie als Zielstrukturen der EoE-Behandlung infrage kommen.

Dupilumab bindet spezifisch an die IL-4R $\alpha$ -Kette, die sowohl Bestandteil des IL-4-Rezeptors (Typ-I-IL-4-Rezeptor) als auch des IL-4/IL-13-Rezeptors (Typ-II-IL-4-Rezeptor) ist (Abbildung 1). Demnach werden beide Signalwege inhibiert [2, 24]. Durch die Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge kann Dupilumab grundlegende Mechanismen der Typ-2-Inflammation, wie die Th2-Zelldifferenzierung, die IgE-Produktion von B-Zellen oder die Aktivierung von M2-Makrophagen gezielt unterbinden [1, 25]. Weiterhin kann Dupilumab mit der Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktion auch das Gefäßendothel beeinflussen und hier beispielsweise die Zellmigration von Eosinophilen in das entzündete Gewebe verringern [1, 25].

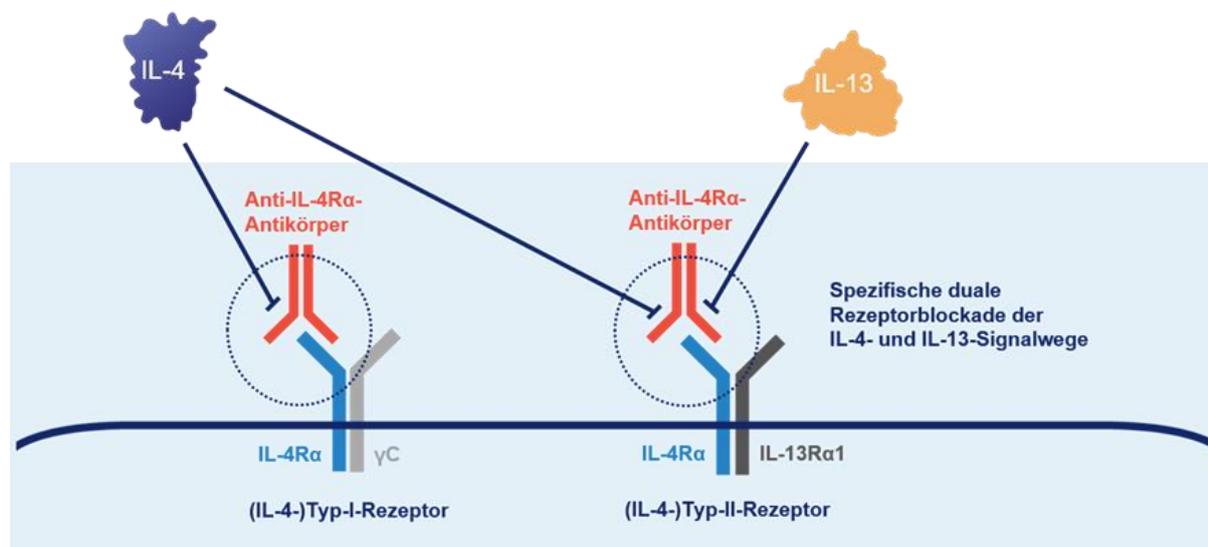


Abbildung 1: Duale Rezeptorblockade der IL-4- und IL-13-Signalwege

$\gamma$ C: Gemeinsame Gamma-Kette, IL: Interleukin, IL-4R $\alpha$ : IL-4-Rezeptor-alpha, IL-13R $\alpha$ 1: IL-13-Rezeptor-alpha-1; Quelle: Modifiziert nach [24].

### Pharmakodynamische Eigenschaften von Dupilumab

Eine *proof-of-concept* Phase-II-Studie und eine Phase-III-Studie konnten die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg zeigen. Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Eosinophilenzahl in der Ösophagusmukosa, eine histologische Verbesserung

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

(bewertet nach dem *Histologic Scoring System*) und eine erhöhte Dehnbarkeit des Ösophagus sowie eine Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität [26, 27].

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie EE-1877, die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren untersucht, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, sind in Modul 4K des vorliegenden Dossiers detailliert dargestellt und beschrieben. Diese Studie konnte sowohl das gute Sicherheitsprofil als auch die Wirksamkeit der Behandlung der zugrunde liegenden Typ-2-Inflammation und deren histologischen Manifestationen bei Kindern von 1 bis 11 Jahren bestätigen.

#### *Pharmakokinetische Eigenschaften von Dupilumab*

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

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

#### **Fazit**

Dupilumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der durch die Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionswege zentrale Faktoren des Pathomechanismus der EoE inhibiert. Mit der Zulassungserweiterung von Dupilumab steht Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, erstmalig eine zielgerichtete und langfristige Therapieoption zur Verfügung.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].*

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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 konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. <sup>b</sup>	nein	05.11.2024	K
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: 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“</p>			

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

Die Angaben wurden den aktuellen Fachinformationen zu Dupixent<sup>®</sup> mit dem Stand November 2024 entnommen. Die Zulassungserweiterung von Dupixent<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> im oben genannten Anwendungsgebiet wurde am 05.11.2024 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 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen <sup>a</sup> , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer 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 $\geq 150$ Zellen/ $\mu$ l und/oder FeNO-Werte $\geq 20$ ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von $\geq 150$ und $\geq 300$ Zellen/ $\mu$ l sowie FeNO Werte von $\geq 25$ und $\geq 50$ ppb.	06.05.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen <sup>a</sup> ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	01.08.2019
Dupixent ist angezeigt als Add-on-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 <sup>b</sup> von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	25.11.2020
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, 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 $\geq 150$ Zellen/ $\mu$ l und/oder FeNO-Werte $\geq 20$ ppb. (...) Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ 2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut $\geq 150$ Zellen/ $\mu$ l oder FeNO $\geq 20$ ppb beurteilt	04.04.2022

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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<sup>c</sup> mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1:  <u>Klinische Wirksamkeit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)</u>  In den TREET Teilen A und B musste bei allen eingeschlossenen Patienten zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben. 74 % waren vor Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen medikamentösen Therapie (orale topische Corticosteroide) behandelt worden. In TREET Teil B waren 49 % der mit oralen topischen Corticosteroiden behandelten Patienten unzureichend therapiert, haben diese nicht vertragen oder diese waren kontraindiziert.</p>	23.01.2023
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern <sup>b</sup> von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	15.03.2023
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-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).</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1:  Das Entwicklungsprogramm zu COPD beinhaltete zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudien (BOREAS und NOTUS) mit 52-wöchiger Behandlungsdauer, in die insgesamt 1 874 erwachsene Patienten mit COPD eingeschlossen wurden, um Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie zu untersuchen. In beide Studien wurden Patienten mit einer Diagnose von COPD mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> /FVC-Quotient nach Gabe eines Bronchodilatators &lt; 0,7 und FEV<sub>1</sub> 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/<math>\mu</math>l bei Screening eingeschlossen. Die Patienten waren nicht ausreichend therapiert bei einem Dyspnoe-Score des Medical Research Council (MRC) <math>\geq</math> 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.</p>	28.06.2024

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<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>c: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr 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.“ Die Zulassungserweiterung vom 23.01.2023 bezieht sich nur auf die Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.</p>	

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

Die Angaben wurden den aktuellen Fachinformationen zu Dupixent<sup>®</sup> mit dem Stand November 2024 entnommen [2, 28].

### 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 Fachinformation zu Dupixent<sup>®</sup> [2, 28] sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Informationen zum Wirkmechanismus von Dupixent<sup>®</sup> wurden der Fachinformation sowie den identifizierten Publikationen einer ergänzenden Handsuche entnommen.

Alle verwendeten Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. (2020): Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R $\alpha$  antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*; 75(5):1188-204.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent<sup>®</sup> 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent<sup>®</sup> 300 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Dellon ES, Hirano I (2018): Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 154(2):319-32 e3.
4. Van Bruaene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. (2008): T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*; 121(6):1435-41, 41 e1-3.
5. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. (2006): Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*; 61(11):1280-9.
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. Labib A, Ju T, Vander Does A, Yosipovitch G (2022): Immunotargets and Therapy for Prurigo Nodularis. *Immunotargets Ther*; 11:11-21.
8. Belanger M, Couillard S, Courteau J, Larivee P, Poder TG, Carrier N, et al. (2018): Eosinophil counts in first COPD hospitalizations: a comparison of health service utilization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 13:3045-54.
9. Sanofi Winthrop Industrie. EU-Risk Management Plan For Dupixent<sup>®</sup> (Dupilumab). 2024.
10. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P (2021): Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol*; 43(3):319-35.
11. Gonsalves NP, Aceves SS (2020): Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 145(1):1-7.
12. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Chio TD, Bronzini F, Tolone S, et al. (2021): Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Therap Adv Gastroenterol*; 14:1756284820980860.
13. Madisch A, Koop H, Miehle S, Leers J, Lorenz P, Lynen Jansen P, et al. (2023): S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF. [Zugriff: 24.09.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0131\\_S2k\\_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile\\_Oesophagitis\\_2023-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0131_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-09.pdf).
14. Oliva S, Dias JA, Rea F, Malamisura M, Espinheira MC, Papadopoulou A, et al. (2022): Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEER) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 75(3):325-33.
15. Dellon ES, Liacouras CA (2014): Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*; 147(6):1238-54.
16. Miehle S, Schlag C, Storr M, von Arnim U (2018): Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS. (Eosinophile Ösophagitis

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Update 2017: Neue Leitlinien der europäischen Studiengruppe EUREOS.).Z Gastroenterol; 56(2):139-50.
17. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. (2018): Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 154(2):333-45.
  18. Zhernov YV, Vysochanskaya SO, Sukhov VA, Zaostrovtsseva OK, Gorshenin DS, Sidorova EA, et al. (2021): Molecular Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Int J Mol Sci*; 22(24):13183.
  19. Martinez FO, Gordon S (2014): The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*; 6:13.
  20. Roufosse F (2018): Targeting the Interleukin-5 Pathway for Treatment of Eosinophilic Conditions Other than Asthma. *Front Med* 5:49.
  21. Iuliano S, Minelli R, Vincenzi F, Gaiani F, Ruberto C, Leandro G, et al. (2018): Eosinophilic esophagitis in pediatric age, state of the art and review of the literature. *Acta Biomed*; 89(8-S):20-6.
  22. Gonzalez-Cervera J, Arias A, Redondo-Gonzalez O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ (2017): Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 118(5):582-90 e2.
  23. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM (2018): Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 6(5):1528-33.
  24. 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.
  25. Harb H, Chatila TA (2020): Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*; 50(1):5-14.
  26. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. (2020): Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 158(1):111-22 e10.
  27. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. (2022): Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*; 387(25):2317-30.
  28. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). ; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.