

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tralokinumab (Adtralza®)

LEO Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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: Einfluss von Interleukin-13 auf die unterschiedlichen Aspekte der atopischen Dermatitis.....	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Tralokinumab.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILC2	Typ-2-innate-lymphoide-Zelle
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TARC	<i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i>
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
Th22	Typ-22-T-Helferzelle

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:	Tralokinumab
Handelsname:	Adtralza®
ATC-Code:	D11AH07

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
Markteinführung aktuell nicht geplant	EU/1/21/1554/001	Jede Fertigspritze enthält 150 mg Tralokinumab in 1 ml Lösung (150 mg/ml)	2 Fertigspritzen
17394718	EU/1/21/1554/002	Jede Fertigspritze enthält 150 mg Tralokinumab in 1 ml Lösung (150 mg/ml)	4 (2 x 2) Fertigspritzen
17394747	EU/1/21/1554/003	Jede Fertigspritze enthält 150 mg Tralokinumab in 1 ml Lösung (150 mg/ml)	12 (6 x 2) Fertigspritzen

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.

Die atopische Dermatitis, umgangssprachlich auch Neurodermitis, ist weltweit eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Haut [1]. Zentrale Pathomechanismen der atopischen Dermatitis sind eine Störung der epidermalen Hautbarriere sowie eine Dysregulation des Immunsystems, die zu chronischen Entzündungen der Haut führen [2, 3]. Die atopische Dermatitis manifestiert sich klinisch durch trockene Haut (Xerodermie), Rötungen (Erythema), Lichenifikation, offene, oft nässende Wunden, Schuppung und wiederkehrende ekzematöse Hautläsionen. Auf Grund der geschädigten Hautbarriere besteht zudem eine erhöhte Gefahr bakterieller Infektionen und Mykosen [4, 5]. Ein weiterer zentraler Aspekt ist starker Juckreiz und häufig damit assoziierte Schlafstörungen [6-8]. Je nach Ausprägung der Symptomatik werden verschiedene Schweregrade der atopischen Dermatitis (leicht, mittelschwer und schwer) unterschieden. Vor allem Patienten¹ mit mittelschweren bis schweren Formen der atopischen Dermatitis berichten von erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität [6, 9-11] und leiden mehrheitlich unter einer unzureichenden Krankheitskontrolle [12].

Die Pathogenese der atopischen Dermatitis beruht auf einem komplexen Zusammenspiel zwischen genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen, Funktionsstörungen der Hautbarriere und einer dysregulierten Typ-2 Immunantwort. In läSIONALen Bereichen überexprimieren Typ-2-T-Helferzellen (Th2) unter anderem Interleukin-4 und -13 (IL-4, IL-13) [5, 13, 14]. Insbesondere IL-13 scheint dabei eine Schlüsselrolle zu spielen und wird zusätzlich von *type 2 innate lymphoid cells* (ILC2) sowie, Immunoglobulin E-(IgE)-abhängig, von Mastzellen und

¹ Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit im Rahmen der Darstellung von komplexen medizinischen Sachverhalten und Studienergebnissen wird innerhalb des vorliegenden Moduls das generische Maskulin verwendet. Selbstverständlich werden dabei jedoch Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

Basophilen gebildet [15-17]. Die zentrale Bedeutung von IL-13 für die Pathogenese der atopischen Dermatitis wird in der folgenden Abbildung zusammengefasst (Abbildung 2-1).

Im Vergleich zu gesunder Haut wurde bei Patienten mit atopischer Dermatitis sowohl in Hautarealen mit als auch ohne Läsionen eine Überexpression von IL-13 auf mRNA- und Protein-Ebene nachgewiesen, wobei sich eine Korrelation mit der Krankheitsschwere zeigt [14, 18-22]. Damit waren auch in läsionsfreier Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis subklinische Entzündungen mit Beeinträchtigung der Hautbarrierefunktion nachweisbar [23].

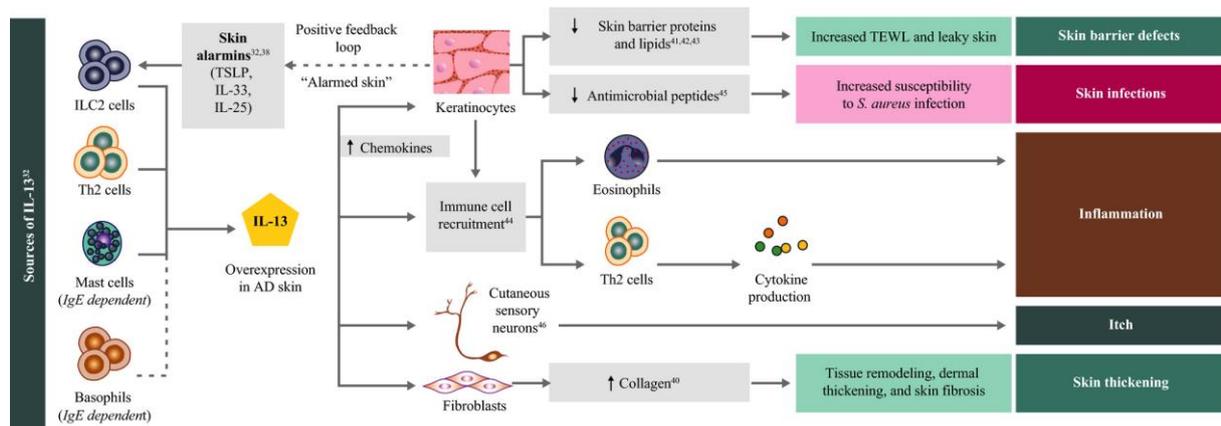


Abbildung 2-1: Einfluss von Interleukin-13 auf die unterschiedlichen Aspekte der atopischen Dermatitis.

Quelle: [17]

IL: Interleukin; ILC2: type 2 *innate lymphoid cell*; IgE: Immunoglobulin E; TEWL: transepidermaler Wasserverlust; Th2: Typ-2-T-Helferzelle; TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*

Die entscheidende Rolle von IL-13 erklärt sich auch durch den direkten Einfluss auf die Keratinozyten. IL-13 stimuliert Keratinozyten zur Ausschüttung von Chemokinen und anderen Zytokinen („Alarmine“) wie *thymic stromal lymphopoietin*, IL-33 und IL-25, die wiederum weitere Immunzellen anlocken und so die Entzündungsreaktion verstärken [24, 25]. Diese proinflammatorischen Moleküle sorgen mittels positivem *Feedback-Loop* für eine verstärkte Produktion von IL-4, IL-13 und IL-31 durch ILC2-Zellen, was wiederum zur weiteren Progression der atopischen Dermatitis beiträgt [24-28]. Durch eine verringerte Biosynthese von Lipiden und Proteinen der epidermalen Hautbarriere, wie z. B. Filaggrin, wird diese weiter geschädigt [17, 29-32]. Zudem begünstigt IL-13 indirekt die Persistenz von Pathogenen, da es die Produktion von antimikrobiellen Peptiden, wie z. B. β -Defensin und Cathelicidin, hemmt [27, 33]. Überdies werden durch IL-13 in peripheren Neuronen Signalkaskaden aktiviert, welche Juckreiz auslösen [34].

Die unterschiedlichen Effekte von IL-13 führen damit zu einem sich selbst verstärkenden Kreislauf: eine stärker gestörte Hautbarriere mit erhöhter Pathogenpersistenz begünstigt das Eindringen weiterer Allergene und Pathogene in die Haut, was eine erneute und verstärkte Aktivierung des Immunsystems und Initiierung von Entzündungsreaktionen zur Folge hat (Abbildung 2-1). IL-13 und IL-4 fördern außerdem die Produktion von IgE, was zur Rekrutierung von Mastzellen, Basophilen und $CD4^+$ $CCR4^+$ T-Zellen führt [17, 32, 35]. Von

Mastzellen ausgeschüttetes Histamin induziert zusätzlichen Juckreiz und Schmerz [36, 37]. Dadurch entsteht ein Juckreiz-Kratz-Zyklus [38, 39], der auch mechanisch zur Störung der Hautbarriere beiträgt.

Tralokinumab ist ein humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität freies IL-13 bindet. Tralokinumab erkennt ein Epitop von IL-13, welches zur Bindung an die Rezeptoruntereinheiten IL-13R α 1 und IL-13R α 2 verwendet wird (Abbildung 2-2) [40-43]. Als Konsequenz wird die Heterodimerisierung von IL-13R α 1 und IL-4R α zu einem Typ-II-Rezeptor und die nachfolgende Signalkaskade über Januskinase 1, Tyrosinkinase 2 bzw. *signal transducer and activator of transcription 6* (STAT6) verhindert [44, 45]. Typ-II-Rezeptoren werden hauptsächlich in strukturenbenden Zellen wie z. B. Epithelzellen exprimiert [25, 45, 46]. Die Bindung von IL-13 durch Tralokinumab interferiert nicht mit der Bindung von IL-4 an Typ-I- oder Typ-II-Rezeptoren und daraus folgenden Signalkaskaden, wodurch eine normale IL-4-Signalweiterleitung erhalten bleibt [41]. Die Rolle der Rezeptoruntereinheit IL-13R α 2 ist nicht abschließend geklärt, da diese auf Grund einer fehlenden intrazellulären Signaldomäne als *Decoy-Rezeptor* gilt [47-50], wohingegen andere Studien auf eine proinflammatorische Funktion hindeuten [51-54].

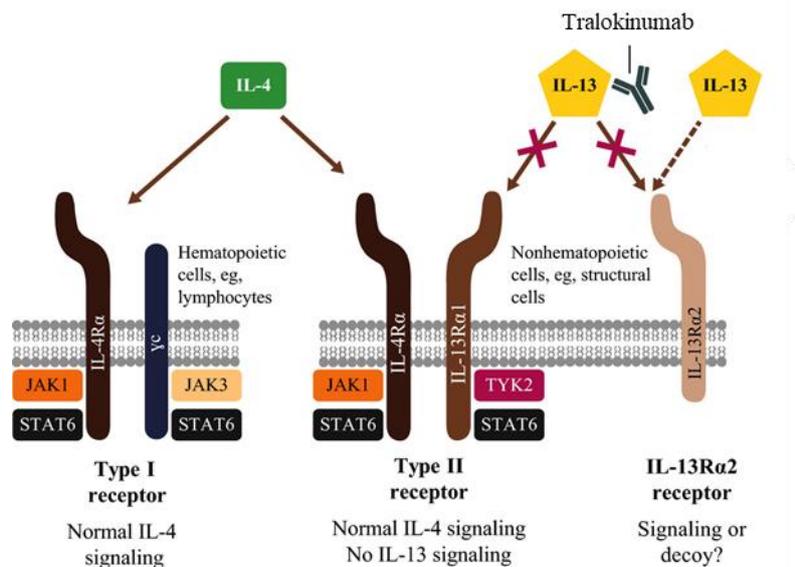


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Tralokinumab

Quelle: [17], leicht modifiziert

γ c: *common gamma chain*; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; STAT: *signal transducer and activator of transcription*; TYK: Tyrosinkinase.

Durch die spezifische Bindung von IL-13 blockiert Tralokinumab selektiv eines der Schlüsselzytokine im Krankheitsbild der atopischen Dermatitis und bewirkt dadurch eine deutliche klinische Verbesserung der Erkrankung für betroffene Patienten, ohne die typischen Nebenwirkungen von nicht-selektiven Immunsuppressiva auszulösen.

In klinischen Studien zeigen mit Tralokinumab behandelte Patienten verringerte Konzentrationen an Biomarkern, die mit Th2- und Th22-Immunreaktionen assoziiert sind, wie

beispielsweise *thymus and activation-regulated chemokine* (TARC/CCL17), Periostin, IL-22, Lactatdehydrogenase und Serum-IgE-Level im Blut [55]. Studien belegen jeweils eine Korrelation der TARC- und Lactatdehydrogenase-Spiegel mit der Krankheitsaktivität bzw. dem Schweregrad der atopischen Dermatitis [56-58]. Weiterhin resultiert die Behandlung mit Tralokinumab in einer Abnahme von epidermalen Verdickungen und einer verringerten Expression des Differenzierungsmarkers Keratin 16 sowie des Proliferationsmarkers Ki-67 in von atopischer Dermatitis betroffenen Hautregionen. Die Proteinexpression von Loricrin, einer der Hauptkomponenten des *stratum corneum*, ist nach Tralokinumab-Behandlung erhöht, was auf eine Normalisierung der Hautbarriere hindeutet. Bei einigen Patienten zeigt sich unter Tralokinumab zudem eine deutliche Verringerung der Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* [59].

Konventionelle systemische Immunsuppressiva wie Ciclosporin entfalten ihre Wirkung vor allem durch eine breite Hemmung der T-Zell-Aktivierung, indem sie Calcineurin-abhängige Signalwege blockieren und damit schlussendlich die Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine reduzieren [60, 61]. Orale Glukokortikoide wie Prednisolon verändern die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen [62]. Auf Grund des nicht-selektiven Wirkmechanismus kann die Wirksamkeit dieser Arzneimittel mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Toxizität verbunden sein, weshalb die Anwendung zeitlich limitiert ist und/oder engmaschig überwacht werden muss [6]. Im Gegensatz dazu zeigt die aktuelle Datenlage moderner, selektiv wirkender Biologika wie Tralokinumab und Dupilumab auch bei langfristiger Anwendung eine konstant hohe Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und kontrollierbaren Nebenwirkungen [59, 63].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Nein	17. Juni 2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation von Adtralza[®] entnommen [59].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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.

Nicht zutreffend.

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 Angaben zum Zulassungsstatus und zur Wirkung von Tralokinumab entstammen der Fachinformation [59]. Allgemeine Informationen zum Wirkmechanismus von Tralokinumab sowie zur atopischen Dermatitis entstammen ebenfalls der Fachinformation oder den durch eine orientierende Literaturrecherche identifizierten Publikationen. Diese sind als Quelle an der entsprechenden Stelle im Text zitiert und im folgenden Abschnitt referenziert.

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. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD (2018): Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers; 4(1):1.
2. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF (2017): Atopic dermatitis: pathogenesis. Seminars in cutaneous medicine and surgery; 36(3):100-3.
3. Boguniewicz M, Leung DY (2011): Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunological reviews; 242(1):233-46.
4. Bieber T (2008): Atopic dermatitis. N Engl J Med; 358(14):1483-94.
5. Weidinger S, Novak N (2016): Atopic dermatitis. Lancet (London, England); 387(10023):1109-22.

6. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0], AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 03.06.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html>.
7. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M (2011): Management of itch in atopic dermatitis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 30(2):71-86.
8. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica, Suppl* 92: 44-47;
9. Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. (2012): Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci*; 27(11):1327-32.
10. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. (2018): Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*; 73(6):1284-93.
11. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR (2018): Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 120(1):10-22 e2.
12. Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, et al. (2018): Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol*; 45(2):150-7.
13. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2019): Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 143(1):1-11.
14. Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, et al. (2019): Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol*; 139(7):1480-9.
15. 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.
16. 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.
17. Bieber T (2020): Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*; 75(1):54-62.
18. Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y, Uehara M (2004): Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*; 295(11):459-64.
19. Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, Malajian D, Xu H, Zheng X, et al. (2015): Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 136(1):104-15 e7.
20. Koppes SA, Brans R, Ljubojevic Hadzavdic S, Frings-Dresen MH, Rustemeyer T, Kezic S (2016): Stratum Corneum Tape Stripping: Monitoring of Inflammatory Mediators in Atopic Dermatitis Patients Using Topical Therapy. *Int Arch Allergy Immunol*; 170(3):187-93.
21. Szegedi K, Lutter R, Res PC, Bos JD, Luiten RM, Kezic S, et al. (2015): Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 29(11):2136-44.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, Chan TC, Zheng X, Zhang N, et al. (2019): Atopic dermatitis in African American patients is T_H2/T_H22 -skewed with T_H1/T_H17 attenuation. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*; 122(1):99-110 e6.
23. Suarez-Farinas M, Tintle SJ, Shemer A, Chiricozzi A, Nograles K, Cardinale I, et al. (2011): Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 127(4):954-64 e1-4.
24. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. (2013): A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*; 210(13):2939-50.
25. Bao K, Reinhardt RL (2015): The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*; 75(1):25-37.
26. Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F (2017): Current insights into the role of human beta-defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*; 190(2):155-66.
27. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. (2003): Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*; 171(6):3262-9.
28. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H (2017): Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Experimental dermatology*; 26(11):989-98.
29. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, Dyjack N, Rios C, Jung J, et al. (2018): Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*; 3(4):e98006.
30. Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. (2019): The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology*; 158(4):281-6.
31. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. (2007): Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 120(1):150-5.
32. Purwar R, Werfel T, Wittmann M (2006): IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*; 126(5):1043-51.
33. Albanesi C, Fairchild HR, Madonna S, Scarponi C, De Pita O, Leung DY, et al. (2007): IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF-alpha- and IFN-gamma-induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3. *J Immunol*; 179(2):984-92.
34. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. (2017): Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*; 171(1):217-28 e13.
35. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. (2017): Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*; 66(3):398-403.
36. Broadbent JL (1955): Observations on histamine-induced pruritus and pain. *Br J Pharmacol Chemother*; 10(2):183-5.
37. Shim WS, Oh U (2008): Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain*; 4:29.
38. Rinaldi G (2019): The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. *Dermatol Pract Concept*; 9(2):90-7.

39. Murota H, Katayama I (2017): Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*; 66(1):8-13.
40. Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, Monk P, Anderson I, Rothenberg ME (2005): Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy*; 35(8):1096-103.
41. May RD, Monk PD, Cohen ES, Manuel D, Dempsey F, Davis NH, et al. (2012): Preclinical development of CAT-354, an IL-13 neutralizing antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Br J Pharmacol*; 166(1):177-93.
42. Popovic B, Breed J, Rees DG, Gardener MJ, Vinnall LM, Kemp B, et al. (2017): Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13Ralpha1 and IL-13Ralpha2. *J Mol Biol*; 429(2):208-19.
43. Thom G, Minter R (2012): Optimization of CAT-354, a therapeutic antibody directed against interleukin-13, using ribosome display. *Methods Mol Biol*; 805:393-401.
44. McCormick SM, Heller NM (2015): Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. *Cytokine*; 75(1):38-50.
45. Hershey GK (2003): IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 111(4):677-90; quiz 91.
46. Junttila IS (2018): Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol*; 9:888.
47. Donaldson DD, Whitters MJ, Fitz LJ, Neben TY, Finnerty H, Henderson SL, et al. (1998): The Murine IL-13 Receptor $\alpha 2$: Molecular Cloning, Characterization, and Comparison with Murine IL-13 Receptor $\alpha 1$. *The Journal of Immunology*; 161(5):2317-24.
48. Wood N, Whitters MJ, Jacobson BA, Witek J, Sypek JP, Kasaian M, et al. (2003): Enhanced interleukin (IL)-13 responses in mice lacking IL-13 receptor alpha 2. *J Exp Med*; 197(6):703-9.
49. Zheng T, Liu W, Oh SY, Zhu Z, Hu B, Homer RJ, et al. (2008): IL-13 receptor alpha2 selectively inhibits IL-13-induced responses in the murine lung. *J Immunol*; 180(1):522-9.
50. Sivaprasad U, Warriar MR, Gibson AM, Chen W, Tabata Y, Bass SA, et al. (2010): IL-13Ralpha2 has a protective role in a mouse model of cutaneous inflammation. *J Immunol*; 185(11):6802-8.
51. Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A (2006): IL-13 signaling through the IL-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis. *Nat Med*; 12(1):99-106.
52. Chen W, Sivaprasad U, Gibson AM, Ericksen MB, Cunningham CM, Bass SA, et al. (2013): IL-13 receptor alpha2 contributes to development of experimental allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 132(4):951-8 e1-6.
53. He CH, Lee CG, Dela Cruz CS, Lee CM, Zhou Y, Ahangari F, et al. (2013): Chitinase 3-like 1 regulates cellular and tissue responses via IL-13 receptor alpha2. *Cell Rep*; 4(4):830-41.
54. Tripp CS, Cuff C, Campbell AL, Hendrickson BA, Voss J, Melim T, et al. (2017): RPC4046, A Novel Anti-interleukin-13 Antibody, Blocks IL-13 Binding to IL-13 alpha1 and alpha2 Receptors: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation First-in-Human Study. *Adv Ther*; 34(6):1364-81.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

55. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. (2019): Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 143(1):135-41.
56. Gu CY, Gu L, Dou X (2015): Serum levels of thymus and activation-regulated chemokine can be used in the clinical evaluation of atopic dermatitis. *Int J Dermatol*; 54(7):e261-5.
57. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. (2001): Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 107(3):535-41.
58. Kou K, Aihara M, Matsunaga T, Chen H, Taguri M, Morita S, et al. (2012): Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*; 304(4):305-12.
59. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. 1A-Pharma GmbH (2001): Ciclosporin 25/50/100 - 1A-Pharma; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. Hexal AG (2002): Ciclosporin HEXAL Kapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
62. Mibe GmbH (1998): Prednisolon JENAPHARM; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 25.09.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
63. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.