

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tralokinumab (Adtralza<sup>®</sup>)*

LEO Pharma GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.11.2022

# 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 .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**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 .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Einfluss von Interleukin-13 auf die unterschiedlichen Aspekte der atopischen Dermatitis.....	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Tralokinumab.....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCR4	C-C-Chemokinrezeptor Typ 4
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILC2	Typ-2-innate-lymphoide-Zelle
JAK	Januskinase
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
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

<b>Wirkstoff:</b>	Tralokinumab
<b>Handelsname:</b>	Adtralza®
<b>ATC-Code:</b>	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 erstmalige Zulassung für Tralokinumab (Adtralza®) durch die Europäische Kommission erfolgte am 17.06.2021 für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1]. In Deutschland ist Adtralza® seit dem 15.07.2021 verfügbar. Mittlerweile stellt Tralokinumab eine etablierte Therapieoption für erwachsene Patientinnen und Patienten<sup>1</sup> mit atopischer Dermatitis dar. Die bereits in den pivotalen Studien beobachtete sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab bei der Behandlung der atopischen Dermatitis wurde in der klinischen Praxis bestätigt [2-6]. Mit der Zulassungserweiterung für Tralokinumab (Adtralza®), die am 14.10.2022 von der Europäischen Kommission erteilt wurde, steht Tralokinumab nun auch jugendlichen Patienten ab 12 Jahren als wirksame, kontinuierlich anwendbare und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung [7].

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation für Tralokinumab umfasst somit Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine kontinuierliche systemische Therapie in Frage kommen [1]. Die atopische Dermatitis, umgangssprachlich auch Neurodermitis, ist weltweit eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Haut [8]. Die meisten Fälle atopischer Dermatitis treten bereits im frühen Kindesalter auf, häufig kommt es im Laufe der Erkrankung zu Spontanremissionen [9]. Allerdings gibt es auch Patienten, die nachfolgend sowohl im Jugend- als auch im Erwachsenenalter noch von der atopischen Dermatitis betroffen sind [10]. Außerdem kann die atopische Dermatitis auch erst im Jugend- bzw. im Erwachsenenalter auftreten [10-12].

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

Zentrale Pathomechanismen der atopischen Dermatitis sind dabei eine Störung der epidermalen Hautbarriere sowie eine Dysregulation des Immunsystems, die zu chronischen Entzündungen der Haut führen [13, 14]. Die atopische Dermatitis manifestiert sich bei Erwachsenen und Jugendlichen klinisch durch trockene Haut (Xerodermie), Rötungen (Erythema), Lichenifikation, offene, oft nässende Wunden, Schuppung und wiederkehrende ekzematöse Hautläsionen. Aufgrund der geschädigten Hautbarriere besteht zudem eine erhöhte Gefahr bakterieller Infektionen und Mykosen [15, 16]. Ein weiterer zentraler Aspekt ist starker Juckreiz und häufig damit assoziierte Schlafstörungen [9, 17, 18]. Je nach Ausprägung der Symptomatik werden verschiedene Schweregrade der atopischen Dermatitis (leicht, mittelschwer und schwer) unterschieden. Vor allem Patienten mit mittelschweren bis schweren Formen der atopischen Dermatitis berichten von erheblichen Einschränkungen ihrer Lebensqualität [9, 19-21] und einer oftmals unzureichenden Krankheitskontrolle [22]. Insbesondere bei jugendlichen Patienten ist die atopische Dermatitis durch die teils massiven Einschränkungen bei Tätigkeiten des Alltags, sozialen Interaktionen, Freizeitgestaltung und Berufswahl mit einem hohen Leidensdruck in dieser vulnerablen Lebensphase verbunden [9, 23-28].

Die Pathogenese der atopischen Dermatitis beruht auf einem komplexen Zusammenspiel von 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) [16, 29, 30]. 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 Basophilen gebildet [31-33]. Die zentrale Bedeutung von IL-13 für die Pathogenese der atopischen Dermatitis ist in der nachfolgenden 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 zeigte [30, 34-38]. Damit waren auch in läsionsfreier Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis subklinische Entzündungen mit Beeinträchtigung der Hautbarrierefunktion nachweisbar [39].

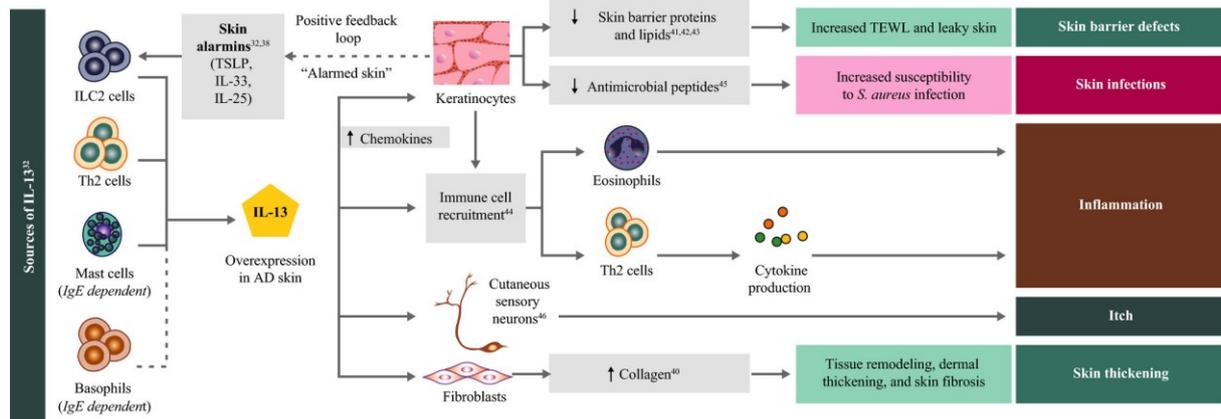


Abbildung 2-1: Einfluss von Interleukin-13 auf die unterschiedlichen Aspekte der atopischen Dermatitis.

Quelle: [33]

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 zusätzlich 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 [40, 41]. 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 [40-44]. Durch eine verringerte Biosynthese von Lipiden [45] und Proteinen der epidermalen Hautbarriere, wie z. B. Filaggrin, wird diese weiter geschädigt [33, 46-49]. Zudem begünstigt IL-13 indirekt die Persistenz von Pathogenen, da es die Produktion von antimikrobiellen Peptiden, wie z. B.  $\beta$ -Defensin und Cathelicidin, hemmt [43, 50]. Überdies werden durch IL-13 in peripheren Neuronen Signalkaskaden aktiviert, welche Juckreiz auslösen [51].

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 [33, 49, 52]. Von Mastzellen ausgeschüttetes Histamin induziert zusätzlichen Juckreiz und Schmerz [53, 54]. Dadurch entsteht ein Juckreiz-Kratz-Zyklus [55, 56], der so 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 $\alpha$ 1 und IL-13R $\alpha$ 2 verwendet wird (Abbildung 2-2) [57-60]. Als Konsequenz wird die Heterodimerisierung von IL-13R $\alpha$ 1 und IL-4R $\alpha$  zu einem

Typ-II-Rezeptor und die nachfolgende Signalkaskade über Januskinase 1, Tyrosinkinase 2 bzw. *signal transducer and activator of transcription 6* (STAT6) verhindert [61, 62]. Typ-II-Rezeptoren werden hauptsächlich in strukturenbenden Zellen wie z. B. Epithelzellen exprimiert [41, 62, 63]. 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 [58]. Die Rolle der Rezeptoruntereinheit IL-13R $\alpha$ 2 ist nicht abschließend geklärt, da diese auf Grund einer fehlenden intrazellulären Signaldomäne als *Decoy*-Rezeptor gilt [64-67], wohingegen andere Studien auf eine proinflammatorische Funktion hindeuten [68-71].

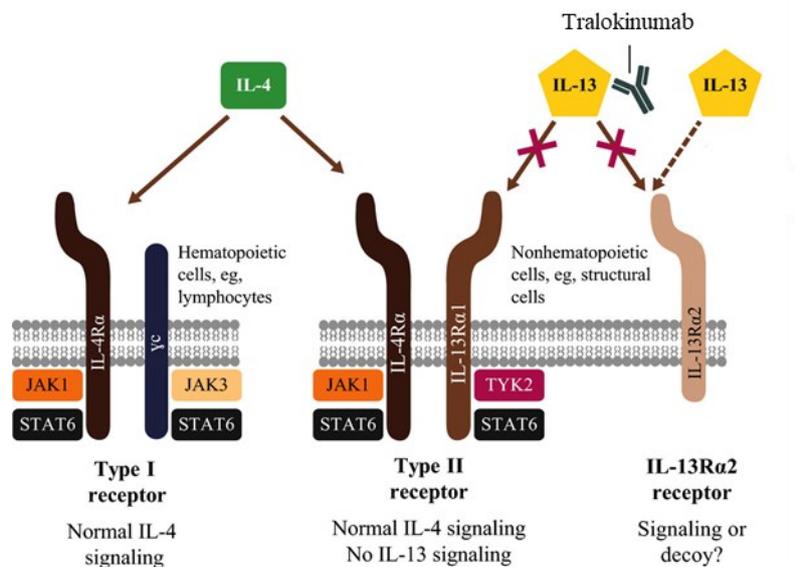


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Tralokinumab

Quelle: [33], leicht modifiziert

$\gamma$ 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 dabei 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 [72]. Studien belegen jeweils eine Korrelation der TARC- und Lactatdehydrogenase-Spiegel mit der Krankheitsaktivität bzw. dem Schweregrad der atopischen Dermatitis [73-75]. 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* [1].

Konventionelle systemische Immunsuppressiva wie Ciclosporin entfalten ihre Wirkung dagegen vor allem durch eine breite Hemmung der T-Zell-Aktivierung, indem sie Calcineurin-abhängige Signalwege blockieren und damit letztlich die Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine reduzieren [76]. Ciclosporin kann gemäß Zulassung ausschließlich als Therapieoption bei Jugendlichen ab 16 Jahren zur Behandlung einer schweren atopischen Dermatitis eingesetzt werden [76]. Orale Glukokortikoide wie Prednisolon verändern die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen [77]. Aufgrund des nicht-selektiven Wirkmechanismus kann die Wirksamkeit dieser Arzneimittel mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Toxizität verbunden sein, weshalb die Anwendung bei Jugendlichen ausschließlich als kurzfristige Schubtherapie bei einer schweren atopischen Dermatitis erfolgen sollte [9]. Aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung muss insbesondere bei jugendlichen Patienten daher stets das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor Beginn einer solchen Therapie abgewogen werden [78].

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 [1, 79, 80].

Mit Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib wurden verschiedene Wirkstoffe der Klasse der Januskinase-(JAK-)Inhibitoren für das Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis zugelassen [81-83]. Upadacitinib ist bisher der einzige Vertreter der JAK-Inhibitoren, der zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten zugelassen ist [82]. Aktuell bestehen allerdings noch Unsicherheiten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren. So wurde eine Überprüfung der Sicherheit der oralen JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib und Abrocitinib) durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) im Februar 2022 begonnen [84]. Im Oktober dieses Jahres hat der PRAC nun Maßnahmen empfohlen, um das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Blutgerinnsel, Krebs und schwere Infektionen bei der Anwendung dieser JAK-Inhibitoren zu minimieren. Beispielsweise sollen diese Arzneimittel bei bestimmten Patientengruppen nur dann eingesetzt werden, wenn keine Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen [85].

Insgesamt besteht somit weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen, nebenwirkungsarmen und langfristig anwendbaren systemischen Therapieoptionen insbesondere für jugendliche Patienten.

## 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>
Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren*, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Nein	14. Oktober 2022	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.  * Gemäß Fachinformation ist Tralokinumab (Adtralza<sup>®</sup>) zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, zugelassen [1]. Das hier vorliegende Dossier bezieht sich auf die Anwendungsgebietserweiterung für die jugendlichen Patienten.</p>			

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

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation von Adtralza<sup>®</sup> entnommen [1].

### 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
Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	17. Juni 2021

*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 aktuellen Fachinformation von Adtralza<sup>®</sup> entnommen [1].

### 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 [1]. 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. LEO Pharma A/S (2021): Adtralza<sup>®</sup> 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Blauvelt A, Langley RG, Lacour JP, Toth D, Laquer V, Beissert S, et al. (2022): Long-term 2-year safety and efficacy of tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Interim analysis of the ECZTEND open-label extension trial. *J Am Acad Dermatol*; 87(4):815-24.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. (2021): Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*; 184(3):437-49.
4. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. (2021): Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*; 184(3):450-63.
5. Gutermuth J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S (2022): Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol*; 186(3):440-52.
6. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. (2022): EUROGUIDERM GUIDELINE ON ATOPIC ECZEMA. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: [https://www.edf.one/dam/jcr:0a8bb62f-7abe-4f86-84d9-bc0a0b370efb/0\\_Atopic\\_Eczema\\_GL\\_full\\_version\\_Jun\\_2022\\_.pdf](https://www.edf.one/dam/jcr:0a8bb62f-7abe-4f86-84d9-bc0a0b370efb/0_Atopic_Eczema_GL_full_version_Jun_2022_.pdf).
7. European Commission (2022): Commission Implementing Decision. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157231/dec\\_157231\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157231/dec_157231_en.pdf).
8. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD (2018): Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*; 4(1):1.
9. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2015): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0], AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 07.10.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0271\\_S2k\\_Neurodermitis\\_2020-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2020-06-abgelaufen.pdf).
10. Thomsen SF (2015): Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*; 2:1-6.
11. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schappi G, et al. (2017): Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*; 139(4S):58-64.
12. Calzavara-Pinton P, Belloni Fortina A, Bonamonte D, Marseglia GL, Miraglia Del Giudice M, Musarra A, et al. (2021): Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP). *Ital J Dermatol Venerol*; 156(2):184-97.
13. 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.
14. Boguniewicz M, Leung DY (2011): Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological reviews*; 242(1):233-46.
15. Bieber T (2008): Atopic dermatitis. *N Engl J Med*; 358(14):1483-94.
16. Weidinger S, Novak N (2016): Atopic dermatitis. *Lancet*; 387(10023):1109-22.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. 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.
18. Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*:44-7.
19. 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.
20. 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.
21. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR (2018): Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 120(1):10-22.
22. 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. *The Journal of dermatology*; 45(2):150-7.
23. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. (2006): Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 118(1):226-32.
24. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. (2016): Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*; 74(3):491-8.
25. Norreslet LB, Ebbehoj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T (2018): The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(1):23-38.
26. Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Rueff F (2016): Career Advice for Young Allergy Patients. *Deutsches Arzteblatt international*; 113:519-24.
27. Chernyshov PV (2016): Stigmatization and self-perception in children with atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*; 9:159-66.
28. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W (2008): Experiences of appearance-related teasing and bullying in skin diseases and their psychological sequelae: results of a qualitative study. *Scand J Caring Sci*; 22(3):430-6.
29. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2019): Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*; 143(1):1-11.
30. 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.
31. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 15(1):35-50.
32. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017): Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert review of clinical immunology*; 13(5):425-37.
33. Bieber T (2020): Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*; 75(1):54-62.
34. Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y, Uehara M (2004): Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. *Archives of dermatological research*; 295(11):459-64.

35. 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  $T_H2/T_C2$  and  $T_H22/T_C22$ , but not  $T_H17/T_C17$ , cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol*; 136(1):104-15 e7.
36. 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.
37. 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.
38. 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. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 122(1):99-110 e6.
39. 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. *J Allergy Clin Immunol*; 127(4):954-64.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K (2002): Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*; 119(1):166-73.
46. 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):1-15.
47. 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.
48. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. (2007): Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*; 120(1):150-5.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. Broadbent JL (1955): Observations on histamine-induced pruritus and pain. *Br J Pharmacol Chemother*; 10(2):183-5.
54. Shim WS, Oh U (2008): Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Molecular pain*; 4:29.
55. Rinaldi G (2019): The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. *Dermatol Pract Concept*; 9(2):90-7.
56. Murota H, Katayama I (2017): Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*; 66(1):8-13.
57. 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.
58. 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. *British journal of pharmacology*; 166(1):177-93.
59. Popovic B, Breed J, Rees DG, Gardener MJ, Vinall LM, Kemp B, et al. (2017): Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13R $\alpha$ 1 and IL-13R $\alpha$ 2. *J Mol Biol*; 429(2):208-19.
60. Thom G, Minter R (2012): Optimization of CAT-354, a therapeutic antibody directed against interleukin-13, using ribosome display. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*; 805:393-401.
61. McCormick SM, Heller NM (2015): Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling. *Cytokine*; 75(1):38-50.
62. Hershey GK (2003): IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol*; 111(4):677-90.
63. Junttila IS (2018): Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol*; 9:1-6.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Sivaprasad U, Warriar MR, Gibson AM, Chen W, Tabata Y, Bass SA, et al. (2010): IL-13R $\alpha$ 2 has a protective role in a mouse model of cutaneous inflammation. *J Immunol*; 185(11):6802-8.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

68. 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.
69. 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. *J Allergy Clin Immunol*; 132(4):951-8.
70. 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 reports*; 4(4):830-41.
71. 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. *Advances in therapy*; 34(6):1364-81.
72. 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. *J Allergy Clin Immunol*; 143(1):135-41.
73. 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.
74. 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. *J Allergy Clin Immunol*; 107(3):535-41.
75. 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. *Archives of dermatological research*; 304(4):305-12.
76. Mylan Germany GmbH (2008): Ciclosporin dura Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
77. Mibe GmbH (1996): Methylprednisolon JENAPHARM®; Fachinformation. Stand: April 2021 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
78. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2020): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis], Entwicklungsstufe: S2k, AWMF-Registernummer: 013-027. [Zugriff: 21.06.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-027.html>.
79. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
80. Sanofi-Aventis Groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
81. Eli Lilly Nederland B. V. (2017): Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
82. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

83. Pfizer Europe MA EEIG (2021): Cibinqo<sup>®</sup> 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
84. European Medicines Agency (EMA) (2022): EMA starts safety review of Janus kinase inhibitors for inflammatory disorders. [Zugriff: 13.09.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-review-started\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-review-started_en.pdf).
85. European Medicines Agency (EMA) (2022): EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. [Zugriff: 01.11.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf).