

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lebrikizumab (Ebglyss[®])

Almirall Hermal GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

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	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	10
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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Rezeptorselektivität von Lebrikizumab. Abbildung modifiziert nach Bieber et al. [10].	8
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EU	Europäische Union
FLG	Filaggrin
Ig	Immunglobulin
IGA	<i>Investigators Global Assessment</i>
IL	Interleukin
IL-4R α	IL-4-Rezeptor- α
IL-13R α	IL-13-Rezeptor- α
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
TCI	Topischer Calcineurininhibitor
TCS	Topische Kortikosteroide

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:	Lebrikizumab
Handelsname:	Ebglyss®
ATC-Code:	D11AH10

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.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18070716	EU/1/23/1765/002	Jede Fertigspritze enthält 250 mg in 2 ml Lösung (125 mg/ml)	2 Fertigspritzen
18070691	EU/1/23/1765/008	Jeder Fertigpen enthält 250 mg in 2 ml Lösung (125 mg/ml)	2 Fertigpens
18762880	EU/1/23/1765/003	Jede Fertigspritze enthält 250 mg in 2 ml Lösung (125 mg/ml)	3 Fertigspritzen
18762874	EU/1/23/1765/009	Jeder Fertigpen enthält 250 mg in 2 ml Lösung (125 mg/ml)	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.

Lebrikizumab ist ein rekombinanter, monoklonaler IgG4-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Zytokin Interleukin-13 (IL-13) bindet. Lebrikizumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

Krankheitsbild und Pathogenese

Die atopische Dermatitis (AD; Synonyme: Neurodermitis, atopisches Ekzem) ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende, nicht übertragbare, entzündliche Hauterkrankung. Prägende Symptome sind starker Pruritus und trockene Haut [2]. Die AD zählt zu den häufigsten nicht übertragbaren Hauterkrankungen und betrifft in Deutschland zwischen 4–9 % der Jugendlichen sowie 1–4 % der Erwachsenen [3, 4] (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.3). Die Hauterkrankung beginnt häufig bereits im frühen Kindesalter, wobei ein Teil der Patienten mit AD¹ auch erst im Erwachsenenalter erkrankt. Die AD wird nach drei Schweregraden von trockener Haut über leichte-moderate Ekzeme bis zu moderate-schwere Ekzemen eingestuft [5]. Infolge der beschriebenen Symptomatik leiden viele Patienten an Schlafstörungen und einer verminderten Lebensqualität [5, 6].

Die Ätiologie und Pathophysiologie der AD ist durch ein komplexes Zusammenspiel endogener und exogener Faktoren geprägt. Genetische Ursachen, wie Mutationen im Filaggrin-Gen

¹ Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf weibliche, männliche und diverse Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

(FLG), eine übersteigerte Typ-2-Immunreaktion, eine geschädigte Hautbarrierefunktion und Umwelteinflüsse sind hier zu nennen [5, 6].

Die Typ-2-Immunreaktion dient unter physiologischen Bedingungen der Abwehr pathogener Infektionen. Eine pathologisch übersteigerte Typ-2-Immunreaktion kann hingegen Treiber chronisch-entzündlicher Erkrankungen sein [7]. Bei AD führt die übersteigerte Typ-2-Immunreaktion u. a. zu Inflammation, Pruritus und einer Schädigung der Hautbarrierefunktion. Bei chronischer AD führt dies zum bekannten klinischen Bild mit infiltrierten Erythemen, erosiv aufgekratzten Läsionen, pruriginöse Papeln und Knoten sowie Lichenifikation und chronischer Trockenheit der Haut (Xerosis cutis) [5]. IL-13 ist ein Schlüsselzytokin, das die Entzündungsreaktion in der Haut antreibt. Im Gegensatz zu anderen Typ-2-Zytokinen, deren Expression in nicht-läsionaler oder läsionaler Haut von Patienten mit AD weitestgehend unverändert ist, wird IL-13 in Abhängigkeit der Chronizität, und des Schweregrades der AD verstärkt exprimiert [8, 9]. Bei AD ist IL-13 sowohl in läsionaler, als auch in nichtläsionaler Haut überexprimiert und stellt somit eine rationale Zielstruktur zur symptomatischen Behandlung der Hauterkrankung dar [10].

Wirkmechanismus von Lebrikizumab

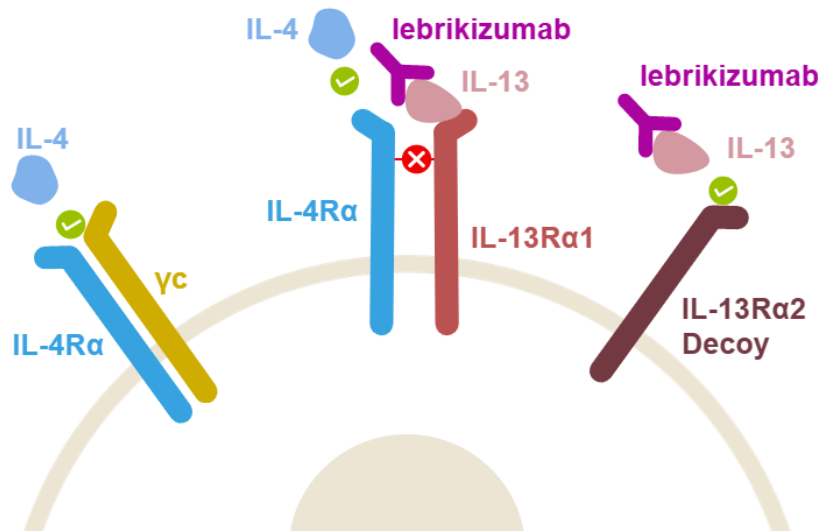
Lebrikizumab ist ein rekombinanter, monoklonaler IgG4-Antikörper, der mit höherer Affinität als andere IL-13 Antikörper auf dem Markt an IL-13 bindet [10, 11].

Das IL-13-Epitop, das Lebrikizumab besetzt, überlappt mit der Bindungsstelle von IL-13 für den IL-4R α -Rezeptor. Ist Lebrikizumab an IL-13 gebunden, kann IL-13 weiterhin an den IL-13R α 1-Rezeptor binden, die Rekrutierung des IL-4R α -Rezeptors zur Dimerisierung zum IL-13R α 1/IL-4R α -Komplex wird jedoch unterbunden (siehe Abbildung 2-1). In der Folge bleibt die IL-13 abhängige Signaltransduktion aus. Dadurch werden unter anderem die Inflammation, die Schädigung der Hautbarrierefunktion, der Pruritus und die Lichenifikation verringert.

Lebrikizumab hemmt selektiv den IL-13-Signalweg. Andere Zytokine, die keine oder nur eine untergeordnete Rolle in der Entzündungsreaktion der Haut bei AD spielen, wie z. B. IL-4, werden nicht gehemmt. Im Gegensatz dazu inhibieren IL-4R α -Antikörper sowohl die IL-13- als auch die IL-4-vermittelte Signaltransduktion, da IL-4R α nicht nur Bestandteil des oben beschriebenen IL-13R α 1/IL-4R α -Rezeptorkomplexes (Typ-II-Rezeptor), sondern auch des IL-4-Rezeptors (Typ-I-Rezeptor) ist [12, 13]. Für die simultane Blockade von IL-4/IL-13 wurde über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spondyloarthritiden, Psoriasis und weiteren Erkrankungen berichtet [14-18]. Typ-2-Zytokine sind bekannte negative Regulatoren von Immunreaktionen [19-21]. Dies ist insbesondere für die Rolle von IL-4 in Bezug auf die Psoriasis gezeigt worden [20]. Eine spezifischere Hemmung eines einzelnen Mediators (IL-13) könnte diesbezüglich unter Umständen günstiger sein.

Der Decoy-Rezeptor IL-13R α 2 wird durch Lebrikizumab nicht beeinflusst. IL-13R α 2 verfügt über keine intrazelluläre Domäne für die Signaltransduktion [22]. Derzeit ist bekannt, dass der Rezeptor eine Rolle bei der endogenen Regulation von IL-13 spielt [22, 23]. So bindet IL-13R α 2 freies IL-13, das anschließend in die Zelle aufgenommen und in den Lysosomen abgebaut wird. IL-13R α 2 könnte somit dazu beitragen, den IL-13-Spiegel zu senken [24]. Die

Rolle des IL-13R α 2 bei AD ist jedoch noch nicht vollständig geklärt, weitere Funktionen des Rezeptors sind möglich. Die Selektivität für den IL-13R α 1-Rezeptor unterscheidet Lebrikizumab von anderen IL-13-Antikörpern, die sowohl IL-13R α 1 als auch IL-13R α 2 binden [12, 13, 25].



IL-4: Interleukin-4; IL-13: Interleukin-13; IL-4-R α : Interleukin-4-Rezeptor-alpha, IL-13-R α 1: Interleukin-13-Rezeptor-alpha-1; IL-13-R α 2: Interleukin-3-Rezeptor-alpha-2; γ c: γ -chain cytocin Rezeptor

Abbildung 2-1: Rezeptorselektivität von Lebrikizumab. Abbildung modifiziert nach Bieber et al. [10].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD wurde in drei pivotalen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) der Phase-3 bestätigt. In den beiden gleichartigen Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 mit einer Studiendauer von jeweils 52 Wochen wurde Lebrikizumab als Monotherapie mit Placebo verglichen.

Sowohl in Bezug auf die klinischen Zeichen der AD, u. a. gemessen mittels *Investigators Global Assessment* (IGA) 0 oder 1, Verbesserung des *Eczema Area and Severity Index* um 75% (EASI-75), wie auch in Bezug auf den Pruritus, als zentrales Symptom der AD, erhoben als Verbesserung um ≥ 4 Punkte des höchsten *Pruritus Numerical Rating Scale* (Pruritus NRS) Werts der letzten 24 Stunden wurden statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil erreicht. Gleiches gilt auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels *Dermatology Life Quality Index*, (DLQI). Die therapeutische Antwort war zudem über den 52-wöchigen Verlauf sehr stabil. Die meisten unerwünschten Ereignisse während der Induktionsphase waren leicht oder moderat und führten nicht zum Abbruch der Studie [26].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In einer weiteren Phase-3-Studie (ADhere) wurden die sehr guten Ergebnisse für Lebrikizumab auch in Kombination mit topischen Kortikosteroiden (TCS) oder topischen Calcineurin-inhibitoren (TCI) im Vergleich zu Placebo mit TCS oder TCI bestätigt [27].

Fazit

Lebrikizumab bindet als monoklonaler Antikörper mit hoher Affinität ein Schlüsselzytokin der Typ-2-Immunreaktion: IL-13. Mit Bindung von IL-13 moduliert Lebrikizumab die für AD typische übersteigerte Typ-2-Immunreaktion. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in mehreren Phase-3-Studien sowohl in der Monotherapie über einen Zeitraum von 52 Wochen, als auch in Kombination mit TCS oder TCI bestätigt. Die Ergebnisse einer Langzeitstudie bestätigen über 104 Wochen die langanhaltende Wirksamkeit von Lebrikizumab. Lebrikizumab erweitert somit das Therapiespektrum für Patienten mit AD, die eine systemische Therapie benötigen. Hervorzuheben ist vor allem die hohe IL-13 Bindungsaffinität von Lebrikizumab, sowie die IL-13 Inhibition ohne Blockade des IL-13R α 2-Rezeptors oder der IL-4-vermittelten Signaltransduktion.

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
Lebrikizumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Nein	16.11.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu Ebglyss® mit dem Stand vom 20.11.2023 entnommen.

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.

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 zugelassenes 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 administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation zu Ebglyss® sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Allgemeine Informationen zum Wirkmechanismus von Lebrikizumab entstammen ebenfalls der Fachinformation oder durch in einer orientierenden Literaturrecherche identifizierten Publikationen. Diese sind im Text zitiert und im folgenden Abschnitt referenziert.

Die 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. Almirall S.A. (2023): Ebglyss®; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. (2006): Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*; 118(1):152-69.
3. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M (2017): Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 31(1):151-7.
4. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. (2015): Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*; 231(1):35-40.
5. AWMF (2023): S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]. [Zugriff: 04.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf.
6. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, et al. (2022): EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clbm6nh6x07tw0d3qtyb1ukrt-0-atopic-eczema-gl-full-version-dec-2022.pdf>.
7. 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.
8. La Grutta S, Richiusa P, Pizzolanti G, Mattina A, Pajno GB, Citarrella R, et al. (2005): CD4(+)IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy*; 60(3):391-5.
9. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. (2012): Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 130(6):1344-54.
10. Bieber T (2020): Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*; 75(1):54-62.
11. Okragly A (2021): Comparison of the affinity and in vitro activity of lebrikizumab, tralokinumab, and cendakimab, 4th Inflammatory Skin Disease Summit, New York, November 3-6, 2021. *Exp Dermatol*; 30 Suppl 2(S2):3-43.
12. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juni 2023 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ (2022): Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*; 86(3):708-9.

15. Chrétien B, Dolladille C, Alexandre J, Fedrizzi S, Lelong-Boulouard V, Lambert JC, et al. (2021): Dupilumab-associated arthralgia: an observational retrospective study in VigiBase®. *British Journal of Dermatology*; 185(2):464-5.
16. Marta Turowski LB, Rachel Klein, Karsten Johnson, Alison Carrigg, Andrea Garrett, David High (2020): A case series of dupilumab-treated atopic dermatitis resulting in new onset psoriasis. *Journal of Dermatology & Cosmetology*; 4(4):83-6.
17. Willsmore ZN, Woolf RT, Hughes C, Menon B, Kirkham B, Smith CH, et al. (2019): Development of inflammatory arthritis and enthesitis in patients on dupilumab: a case series. *Br J Dermatol*; 181(5):1068-70.
18. Bridgewood C, Wittmann M, Macleod T, Watad A, Newton D, Bhan K, et al. (2022): T Helper 2 IL-4/IL-13 Dual Blockade with Dupilumab Is Linked to Some Emergent T Helper 17-Type Diseases, Including Seronegative Arthritis and Enthesitis/Enthesopathy, but Not to Humoral Autoimmune Diseases. *J Invest Dermatol*; 142(10):2660-7.
19. Omata Y, Frech M, Saito T, Schett G, Zaiss MM, Tanaka S (2022): Inflammatory Arthritis and Bone Metabolism Regulated by Type 2 Innate and Adaptive Immunity. *Int J Mol Sci*; 23(3)
20. Hahn M, Ghoreschi K (2017): The role of IL-4 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*; 13(3):171-3.
21. Bridgewood C, Sharif K, Freeston J, Saleem B, Russell T, Watad A, et al. (2021): Regulation of enthesal IL-23 expression by IL-4 and IL-13 as an explanation for arthropathy development under dupilumab therapy. *Rheumatology (Oxford)*; 60(5):2461-6.
22. Furue M, Ulzii D, Nakahara T, Tsuji G, Furue K, Hashimoto-Hachiya A, et al. (2020): Implications of IL-13R alpha 2 in atopic skin inflammation. *Allergol Int*; 69(3):412-6.
23. Junttila IS (2018): Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol*; 9:888.
24. Lupardus PJ, Birnbaum ME, Garcia KC (2010): Molecular basis for shared cytokine recognition revealed in the structure of an unusually high affinity complex between IL-13 and IL-13Ralpha2. *Structure*; 18(3):332-42.
25. Leo Pharma A/S (2021): Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 15.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaci D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. (2023): Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*; 388(12):1080-91.
27. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, et al. (2023): Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol*; 159(2):182-91.