

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nemolizumab (Nemluvio[®])

Galderma Laboratorium 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	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	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Rolle von IL-31 in der Pathogenese der atopischen Dermatitis	8
Abbildung 2-2: Wirkungsweise von Nemolizumab	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BNP	natriuretisches Peptid Typ B (<i>Brain Natriuretic Peptide</i>)
CLA	kutanes Lymphozyten-Antigen (<i>Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen</i>)
CNS	Zentralnervensystem (<i>Central Nervous System</i>)
GRB2	<i>Growth Factor Receptor-Bound Protein 2</i>
IL	Interleukin
IL-31RA	Interleukin-31-Rezeptor A
JAK	Januskinase
MAP	<i>Mitogen-Activated Protein</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
OSMR β	Oncostatin-M-Rezeptor β
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
POMC	Pro-Opiomelanocortin
PZN	Pharmazentralnummer
SHP-2	<i>Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2</i>
SOS	<i>Son of Sevenless Protein</i>
STAT	<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nemolizumab
Handelsname:	Nemluvio®
ATC-Code:	D11AH12

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
19660182	EU/1/24/1901/001	30 mg	1 Fertigpen
Neben der aufgeführten Packung sind 3 weitere Packungsgrößen mit den Zulassungsnummern EU/1/24/1901/002, EU/1/24/1901/003 und EU/1/24/1901/004 zugelassen. Das Inverkehrbringen dieser Packungen ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht geplant.			

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.

Krankheitsbild der atopischen Dermatitis und Rolle von Interleukin-(IL-)31

Atopische Dermatitis ist eine chronische, heterogene, entzündliche Hauterkrankung, die durch häufige, unvorhersehbare Schübe, stark juckende ekzematöse Läsionen und ein breites Spektrum an Phänotypen und Verläufen charakterisiert ist [1]. Starkes Jucken (Pruritus), vornehmlich Th-2- und Th-17-vermittelte Entzündungsvorgänge und eine Barriestörung der Haut spielen eine zentrale Rolle bei der Pathogenese und dem Verlauf der atopischen Dermatitis. Diese Faktoren sind eng miteinander verbunden und verstärken sich gegenseitig.

Pruritus und IL-31

Pruritus ist das dominierende und belastendste Symptom bei atopischer Dermatitis. Er kann extrem intensiv sein und führt oft zu erheblichem Leidensdruck und Schlafstörungen, was die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt. Bei einer Befragung von 1.678 Patienten¹ mit atopischer Dermatitis in deutschen dermatologischen Praxen gaben 96 % der Patienten an, dass es für sie wichtig oder sehr wichtig ist, frei von Pruritus zu sein [2]. In einer internationalen Studie an 88 Patienten mit atopischer Dermatitis aus 15 Ländern war Pruritus das mit Abstand häufigste Symptom, das bei den Patienten den Wunsch nach einer Therapieänderung auslöste [3].

Pruritus wird bei atopischer Dermatitis durch eine komplexe Interaktion von neurogenen und immunologischen Faktoren verursacht. Th-2-Zytokine wie IL-4 und IL-13 sowie insbesondere das IL-31-Netzwerk, das mehrere Zelltypen wie T-Zellen, Makrophagen, Basophile und die erzeugten Zytokine umfasst, sind an der Pathogenese des Pruritus bei atopischer Dermatitis beteiligt [1, 4, 5]. Die Aktivierung des IL-31-Rezeptors an sensorischen Nervenendigungen führt direkt zu einer Übertragung des peripheren Juckreiz-Signals an das zentrale Nervensystem. Es werden benachbarte Nervenäste aktiviert und Neuropeptide in die Haut freigesetzt, wodurch eine neurogene Entzündung ausgelöst werden kann [6, 7]. Im Mausmodell wurde gezeigt, dass die Stimulation mit IL-31 zu einer höheren Nervendichte in der Haut führt.

¹ Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen verallgemeinernd das generische Maskulinum verwendet. Dabei werden Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

Dies kann in Teilen auch eine Erklärung für die erhöhte epidermale sensorische Nervenfaserdichte bei Patienten mit atopischer Dermatitis sein [6]. Darüber hinaus induziert IL-31 in Keratinozyten die Expression von Pro-Opiomelanocortin (POMC), einem Vorläuferprotein von β Endorphin, das ebenfalls Pruritus auslösen kann [7]. Sensorische Nervenendigungen in der Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis weisen beide Untereinheiten des IL-31-Rezeptors auf: IL-31-Rezeptor-A (IL-31RA) und Oncostatin-M-Rezeptor β (OSMR β) [8]. Die IL-31-Stimulation bewirkt ein verstärktes neuronales Wachstum, das wahrscheinlich zu einer neuronalen Überempfindlichkeit sowie einer Zunahme des peripheren Pruritus und einer neurogenen Entzündung führt, beispielsweise durch die Freisetzung des natriuretischen Peptids Typ B (*Brain Natriuretic Peptide*, BNP) [8].

Rolle von IL-31 bei der dermalen Entzündung

Die klinischen Zeichen der dermalen Entzündung bei atopischer Dermatitis sind Erythem, Papeln und Infiltration/Ödeme. Exkoration, Exsudation und Lichenifikation sind eine Folge von Kratzen und Reiben [9, 10]. IL-31 hat auch eine direkte proinflammatorische Rolle, indem es auf IL-31RA-exprimierende Immunzellen einwirkt, darunter Makrophagen, dendritische Zellen, Eosinophile, Mastzellen und Basophile, die alle in Hautläsionen bei atopischer Dermatitis identifiziert wurden. Basophile, die mit IL-31 stimuliert werden, setzen eine große Menge an IL-4 und IL-13 frei, die für die Differenzierung naiver T-Lymphozyten in Th2-Lymphozyten unerlässlich sind. Darüber hinaus induziert IL-31 die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen aus Keratinozyten, was die dermale Entzündung verschlimmert [11-13].

Hauttrockenheit infolge einer gestörten Hautbarriere und IL-31

Die Hautbarriere ist bei Patienten mit atopischer Dermatitis strukturell und funktionell gestört. Durch die geschwächte Barrierefunktion können irritierende Substanzen und Allergene leichter in die Haut eindringen, was Entzündungsreaktionen auslöst und verstärkt. Eine defekte Hautbarriere führt zudem zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust, wodurch die Haut trocken und rissig wird. Die Hauttrockenheit verschlimmert den Pruritus und die Entzündung.

Entzündungsmediatoren wie IL-4, IL-13 und IL-31 tragen zur Beeinträchtigung der Barriere bei und fördern wiederum den Pruritus [14, 15]. IL-31 wirkt sich auf die Integrität der Hautbarriere aus, indem es die epidermale Differenzierung von Keratinozyten beeinträchtigt, einen Zellzyklusstillstand in Keratinozyten auslöst, ihre Proliferation hemmt und die Expression von Proteinen unterdrückt, die an Desmosomen beteiligt sind. Die gestörte epidermale Differenzierung äußert sich in einer verringerten Filaggrin- und Keratin-10-Genexpression. Daraus resultieren eine atypische Hautentwicklung und die Barrieredysfunktion, die zum transepidermalen Eindringen von Allergenen und Krankheitserregern führen und eine Verstärkungsschleife der IL-31-induzierten Dysregulation der Keratinozyten-Differenzierung und der Entzündung aufrechterhalten kann [11, 16-18].

Zusammenfassung

IL-31 nimmt bei den neuroimmunen Mechanismen, welche die atopische Dermatitis antreiben, eine zentrale Rolle ein, da es die Brücke zwischen Immunzellen, Nervensystem und epithelialem Gewebe bildet (siehe Abbildung 2-1) [6, 11, 14, 16].

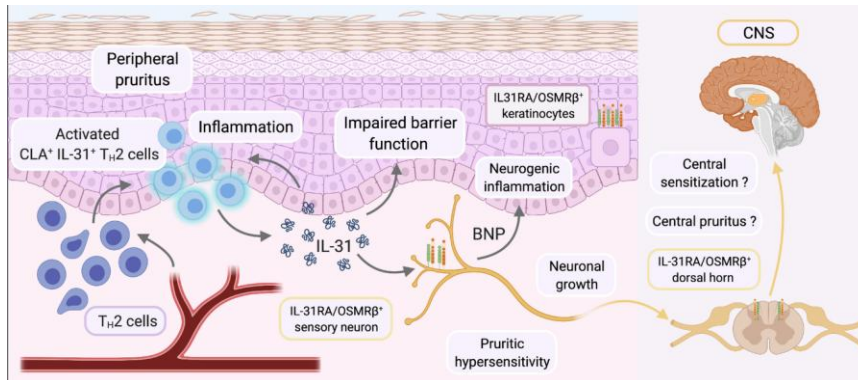


Abbildung 2-1: Rolle von IL-31 in der Pathogenese der atopischen Dermatitis [6]

BNP: natriuretisches Peptid Typ B (*Brain Natriuretic Peptide*); CLA: kutanes Lymphozyten-Antigen (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*); CNS: Zentralnervensystem (*Central Nervous System*); IL-31: Interleukin-31; IL-31RA: Interleukin-31-Rezeptor A; OSMRβ: Oncostatin-M-Rezeptor β

Wirkmechanismus von Nemolizumab

Nemolizumab ist der erste humanisierte monoklonale Antikörper, der mit hoher Spezifität und Affinität an eine der beiden Untereinheiten des Interleukin-31-Rezeptors – die Untereinheit IL-31RA – bindet und dadurch die neuroimmune Aktivität des Zytokins IL-31 blockiert.

Die Bindung von IL-31 an den Rezeptorkomplex führt über die assoziierten Januskinasen JAK1 und JAK2 zur Phosphorylierung der Transkriptionsfaktoren STAT1, STAT3 und STAT5 (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) [19, 20]. Neben dem JAK/STAT-Signalweg aktiviert der IL-31-Rezeptorkomplex auch den Signalweg über die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) und die Proteinkinase B (AKT) sowie den Signalweg über MAP-(*Mitogen-Activated-Protein*-)Kinasen [19, 21-23].

Der IL-31RA wird von verschiedenen Immunzellen sowie Nicht-Immunzellen exprimiert, darunter periphere sensorische Nerven, basale Keratinozyten und Fibroblasten [16, 24, 25]. Die Bindung von Nemolizumab an den IL-31RA verhindert die Aktivierung und Signalübertragung und unterbricht so die zuvor beschriebenen zellulären Signalwege (siehe Abbildung 2-2). Auf diese Weise wirkt Nemolizumab der Pathogenese der atopischen Dermatitis entgegen: Nemolizumab führt einerseits zu einer schnellen Linderung des Pruritus und verringert andererseits Entzündungen sowie die Störung der Hautbarriere [11, 26].

Nemolizumab bietet als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse einen neuen Therapieansatz zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Darüber hinaus ist Nemolizumab das Biologikum mit

dem längsten Behandlungsintervall in der atopischen Dermatitis – aufgrund der 4-wöchentlichen Gabe als Induktionstherapie und 8-wöchentlichen Gabe als Erhaltungstherapie sind für die Behandlung mit Nemolizumab deutlich weniger Injektionen erforderlich als mit den bisher verfügbaren Biologika.

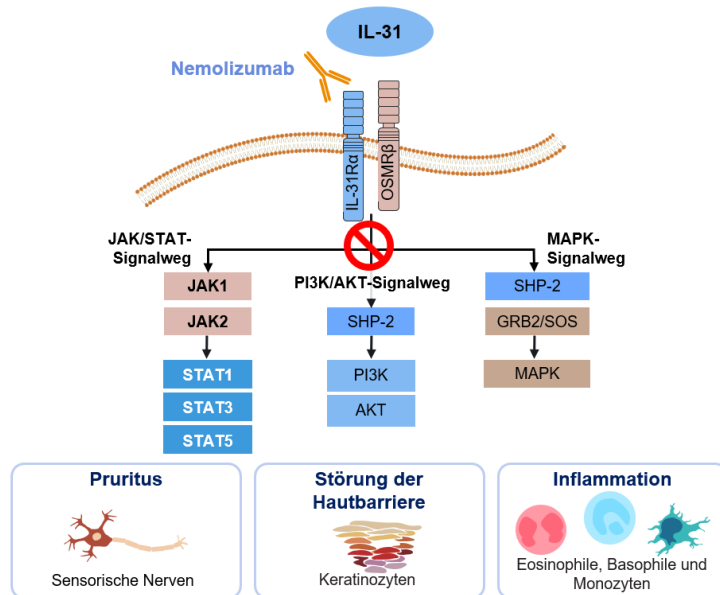


Abbildung 2-2: Wirkungsweise von Nemolizumab (eigene Abbildung)

AKT: Proteinkinase B; GRB2: *Growth Factor Receptor-Bound Protein 2*; IL: Interleukin; IL-31RA: Interleukin-31-Rezeptor A; JAK: Januskinase; MAPK: *Mitogen-Activated Protein Kinase*; OSMRβ: *Oncostatin-M-Rezeptor β*; PI3K: *Phosphoinositid-3-Kinase*; SHP-2: *Src Homology Region 2 Domain-Containing Phosphatase-2*; SOS: *Son of Sevenless Protein*; STAT: *Signal Transducers and Activators of Transcription*

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
Nemludio wird zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	nein	12.02.2025	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 zu Nemludio[®] mit dem Stand vom Februar 2025 entnommen [27].

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
Nemludio wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.02.2025

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 zu Nemludio[®] mit dem Stand vom Februar 2025 entnommen [27].

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 Information der allgemeinen Angaben sowie die Anwendungsgebiete für Nemolizumab sind der aktuellen Fachinformation entnommen. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Nemolizumab basiert auf Publikationen, die unternehmensintern vorliegen und durch eine orientierende Literaturrecherche ergänzt wurden.

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. Bieber T, Paller AS, Kabashima K, Feely M, Rueda MJ, Ross Terres JA, et al. (2022): Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36(9):1432-49.
2. Augustin M, Langenbruch A, Blome C, Gutknecht M, Werfel T, Stander S, et al. (2020): Characterizing treatment-related patient needs in atopic eczema: insights for personalized goal orientation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(1):142-52.
3. Wollenberg A, Gooderham M, Katoh N, Aoki V, Pink AE, Binamer Y, et al. (2024): Patient-reported burdens in adults with atopic dermatitis: an international qualitative study. *Arch Dermatol Res*; 316(7):380.
4. Hashimoto T, Yokozeki H, Karasuyama H, Satoh T (2023): IL-31-generating network in atopic dermatitis comprising macrophages, basophils, thymic stromal lymphopoietin, and periostin. *J Allergy Clin Immunol*; 151(3):737-46 e6.
5. Savva M, Papadopoulos NG, Gregoriou S, Katsarou S, Papapostolou N, Makris M, et al. (2024): Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism. *Front Biosci (Landmark Ed)*; 29(2):84.
6. Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, Alam M, Buddenkotte J (2021): Interleukin-31: The "itchy" cytokine in inflammation and therapy. *Allergy*; 76(10):2982-97.
7. Yeo H, Ahn SS, Lee YH, Shin SY (2020): Regulation of pro-opiomelanocortin (POMC) gene transcription by interleukin-31 via early growth response 1 (EGR-1) in HaCaT keratinocytes. *Mol Biol Rep*; 47(8):5953-62.
8. Meng J, Moriyama M, Feld M, Buddenkotte J, Buhl T, Szöllösi A, et al. (2018): New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 141(5):1677-89 e8.
9. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, et al. (2004): Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol*; 150(1):96-102.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A (1997): Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*; 195(1):10-9.
11. Nemmer JM, Kuchner M, Datsi A, Olah P, Julia V, Raap U, et al. (2021): Interleukin-31 Signaling Bridges the Gap Between Immune Cells, the Nervous System and Epithelial Tissues. *Front Med (Lausanne)*; 8:639097.
12. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rudrich U, Eiz-Vesper B, Haas H, et al. (2017): Human basophils are a source of - and are differentially activated by - IL-31. *Clin Exp Allergy*; 47(4):499-508.
13. Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW (2012): Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis. *PLoS One*; 7(1):e29815.
14. Kim J, Kim BE, Leung DYM (2019): Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*; 40(2):84-92.
15. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M (2021): Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol*; 48(2):130-9.
16. Kabashima K, Irie H (2021): Interleukin-31 as a Clinical Target for Pruritus Treatment. *Front Med (Lausanne)*; 8:638325.
17. Singh B, Jegga AG, Shanmukhappa KS, Edukulla R, Khurana GH, Medvedovic M, et al. (2016): IL-31-Driven Skin Remodeling Involves Epidermal Cell Proliferation and Thickening That Lead to Impaired Skin-Barrier Function. *PLoS One*; 11(8):e0161877.
18. Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V, Feldman SR (2017): Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*; 28(7):591-9.
19. Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T (2013): Interleukin (IL)-31 activates signal transducer and activator of transcription (STAT)-1, STAT-5 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and down-regulates IL-12p40 production in activated human macrophages. *Allergy*; 68(6):739-47.
20. Maier E, Mittermeir M, Ess S, Neuper T, Schmiedlechner A, Duschl A, et al. (2015): Prerequisites for Functional Interleukin 31 Signaling and Its Feedback Regulation by Suppressor of Cytokine Signaling 3 (SOCS3). *J Biol Chem*; 290(41):24747-59.
21. Chattopadhyay S, Tracy E, Liang P, Robledo O, Rose-John S, Baumann H (2007): Interleukin-31 and oncostatin-M mediate distinct signaling reactions and response patterns in lung epithelial cells. *J Biol Chem*; 282(5):3014-26.
22. Dambacher J, Beigel F, Seiderer J, Haller D, Göke B, Auernhammer CJ, et al. (2007): Interleukin 31 mediates MAP kinase and STAT1/3 activation in intestinal epithelial cells and its expression is upregulated in inflammatory bowel disease. *Gut*; 56(9):1257-65.
23. Diveu C, Lagrue Lak-Hal A-H, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al. (2004): Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. *Eur Cytokine Netw*; 15(4):291 - 302.
24. Bagci IS, Ruzicka T (2018): IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol*; 141(3):858-66.
25. Gibbs BF, Patsinakidis N, Raap U (2019): Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*; 10:1383.
26. Orfali RL, Aoki V (2023): Blockage of the IL-31 Pathway as a Potential Target Therapy for Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*; 15(2):577.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Galderma Laboratorium GmbH (2025): Produktinformation für Nemluvio® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung im Fertigpen (Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); Stand: Februar 2025. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nemluvio>.