

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nemolizumab (Nemluvio®)

Galderma Laboratorium GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.02.2025

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: Rolle von IL-31 bei der Pathogenese der Prurigo nodularis.....	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus 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>)
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</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>
MBP	<i>Major Basic Protein</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NGF	Nervenwachstumsfaktor (<i>Nerve Growth Factor</i>)
OSMR β	Oncostatin-M-Rezeptor β
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
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>
TRPA1	<i>Transient Receptor Potential Ankyrin 1</i>
TRPV1	<i>Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1</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.

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 Prurigo nodularis und Rolle von Interleukin-(IL-)31

Prurigo nodularis ist eine über mindestens 6 Wochen anhaltende, stark juckende, entzündliche Hautkrankheit, die klinisch durch das Vorhandensein vieler, meist symmetrisch verteilter, hyperkeratotischer und erosiver Papeln und Knötchen charakterisiert ist [1, 2]. Die Prurigo nodularis entwickelt sich zusammen mit beständigem Kratzen bei Patienten¹ mit chronischem Pruritus. Sie stellt eine Unterform der chronischen Prurigo dar, ist aber eine eigenständige Erkrankung [1, 3]. Zugrundeliegend ist eine neuronale Sensibilisierung für Juckreiz und die Entwicklung eines Juck-Kratz-Zyklus [1, 3, 4]. Der hohe Leidensdruck resultiert vor allem aus dem anhaltenden, quälenden Jucken (Pruritus), den chronischen Hautläsionen und dem durch Pruritus gestörten Schlaf [5, 6]. Bei Patienten mit Prurigo nodularis wurden eine erhöhte Depressionsrate, ein höherer Verbrauch von Antidepressiva und eine Neigung zu Selbstmordgedanken beschrieben [7]. Nur 33 % der Patienten einer großen europäischen Studie aus den Jahren 2017 – 2019 waren mit ihrer Therapie zufrieden oder sehr zufrieden [5].

Die Pathogenese der Prurigo nodularis ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass eine Wechselwirkung zwischen sensorischen Nervenfasern, Immunzellen und der Epidermis besteht. Von zentraler Bedeutung ist das neuroimmune Zytokin IL-31, welches den sogenannten Juck-Kratz-Zyklus auslösen kann [8]. Tatsächlich weisen Hautbiopsien von Patienten mit Prurigo nodularis im Vergleich zu Biopsien gesunder Haut eine 50-fache Erhöhung der IL-31-mRNA auf [9]. Die erhöhte Expression von IL-31 im Serum und in Prurigo-nodularis-Läsionen deutet darauf hin, dass IL-31 eine Rolle bei der Pathogenese der Prurigo nodularis spielt [10].

Dermale Entzündung und IL-31

T-Zellen, Mastzellen und Granulozyten (hauptsächlich Neutrophile und Eosinophile) sind die am häufigsten an der dermalen Entzündung beteiligten Immunzellen [11-13]. Die genannten Zellen verursachen Entzündungen und Pruritus durch die Freisetzung von Trypsin, IL-31,

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

Prostaglandinen, eosinophilem kationischem Protein, Histamin und Neuropeptiden wie Substanz P, Calcitonin-Gen-bezogenem Peptid (*Calcitonin Gene-Related Peptide*, CGRP) und Nervenwachstumsfaktor (*Nerve Growth Factor*, NGF) [11, 12].

Das dermale entzündliche Infiltrat bei Prurigo nodularis besteht hauptsächlich aus T-Lymphozyten, aber auch aus einer erhöhten Anzahl von 2D7+ Basophilen und MBP+ Eosinophilen (MBP: *Major Basic Protein*). Diese Zellen exprimieren IL-4, IL-13 oder IL-31 in höherem Maße als nicht-läsionale oder gesunde Haut [14, 15]. IL-31 wurde in T-Lymphozyten, aber auch in CD11c+ dermalen myeloischen dendritischen Zellen gefunden, die in läsionaler Haut bei Prurigo nodularis ebenfalls verstärkt vorkommen [15, 16]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Intensität des Pruritus mit der Expression von Proteinen und Rezeptoren des IL-31-Signalwegs zusammenhängt [15, 17].

Sensibilisierung sensorischer Nervenfasern und IL-31

Histopathologische Untersuchungen ergaben eine erhöhte Dichte der Nervenfasern in läsionaler Haut bei Prurigo nodularis. Nach Abheilung der pruriginösen Läsionen kehrt die Nervenfaserdichte zum Normalzustand zurück [18, 19]. Die veränderte epidermale Neuroanatomie ist mit einer veränderten Nervenfasernfunktion und neuronaler Überempfindlichkeit verbunden [19-22]. Der IL-31-Rezeptor A (IL-31RA) wird in sensorischen Neuronen stark exprimiert. Durch die Bindung von IL-31 werden sensorische Nerven aktiviert, die Entwicklung sensorischer Nervenfasern gefördert und die Juckreizschwelle gesenkt [23, 24].

Epidermale Dysfunktion und Hyperplasie, dermale Fibrose und IL-31

In einer histopathologischen Untersuchung war Prurigo nodularis durch das Vorhandensein einer epidermalen Hyperplasie gekennzeichnet. In derselben Studie war eine Remodellierung der Kollagenfasern in der Dermis das auffälligste Merkmal [13]. Untersuchungen in Keratinozytenkulturen zeigen, dass die Stimulation mit IL-31 die Keratinozyten-Differenzierung moduliert und die epitheliale Barrierefunktion stört [25-27]. Neben der Produktion von Chemokinen tragen IL-31-stimulierte Keratinozyten durch die Expression von proinflammatorischen Mediatoren zur Hautentzündung bei [26]. So werden die Entzündungskreisläufe zwischen Epitheloberflächen, Nerven und Immunzellen durch IL-31-Signale verbunden und verstärkt [28]. Zudem wurde ein direkter Effekt von IL-31 auf Fibroblasten nachgewiesen [29]. Eine Fibrose ist charakteristisch für die juckenden Knoten, welche das Krankheitsbild der Prurigo nodularis bestimmen.

Zusammenfassung

IL-31 nimmt bei den neuroimmunen Mechanismen, welche der Prurigo nodularis zugrunde liegen, eine zentrale Rolle ein, da es die Brücke zwischen Immunzellen, Nervensystem und epithelialem Gewebe bildet (siehe Abbildung 2-1) [28].

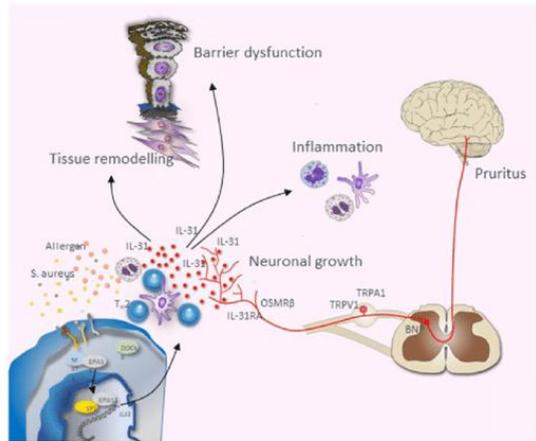


Abbildung 2-1: Rolle von IL-31 bei der Pathogenese der Prurigo nodularis [30]

Der IL-31-Rezeptor-Signalweg wirkt sich auf viele verschiedene Aspekte aus, die bei der Pathogenese von Prurigo nodularis eine Rolle spielen: neuronales Wachstum, Entzündung, Pruritus, Störung der Barriere und Gewebeumbau [30].

BNP: natriuretisches Peptid Typ B (*Brain Natriuretic Peptide*); IL-31: Interleukin-31; IL-31RA: Interleukin-31-Rezeptor A; OSMR β : Oncostatin-M-Rezeptor β ; TRPA1: *Transient Receptor Potential Ankyrin 1*; TRPV1: *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1*

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*) [31, 32]. 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 [31, 33-35].

Der IL-31RA wird von verschiedenen Immunzellen sowie Nicht-Immunzellen exprimiert, darunter periphere sensorische Nerven, basale Keratinozyten und Fibroblasten [36-38]. 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).

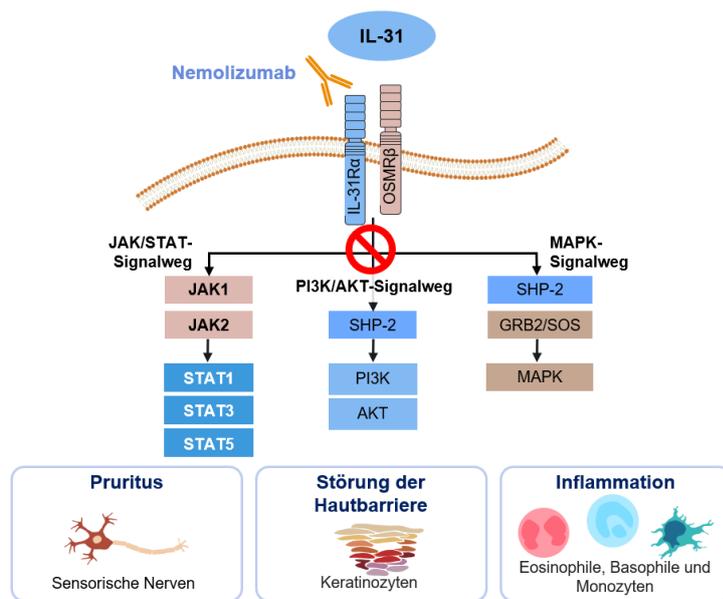


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Nemolizumab (eigene Abbildung)

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*

Durch die Blockade des IL-31-Signalwegs wirkt Nemolizumab der Pathogenese der Prurigo nodularis entgegen: Nemolizumab führt einerseits zu einer schnellen Linderung des Pruritus und verringert andererseits Entzündungen sowie die epidermale Dysfunktion.

In kürzlich durchgeführten Transkriptom-Analysen konnte gezeigt werden, dass Nemolizumab die Antworten auf IL-31-Signale in der Haut von Patienten mit Prurigo nodularis wirksam reduziert, was zu einer effektiven Unterdrückung der nachgeschalteten Entzündungsreaktionen, einschließlich der Th2/IL-13- und Th17/IL-17-Reaktionen, führte [8]. Dies ging mit einer verringerten Keratinozyten-Proliferation und einer Normalisierung der epidermalen Differenzierung und Funktion einher. Weiterhin deuten die Ergebnisse auf eine Normalisierung der Kollagenhomöostase unter Nemolizumab-Behandlung hin. Diese Daten belegen die breite therapeutische Wirkung der Hemmung des IL-31-Signalwegs mit Nemolizumab auf mehrere Aspekte der Pathogenese der Prurigo nodularis und bestätigen die kritische Rolle von IL-31 bei dieser Erkrankung.

Nemolizumab ist nach Dupilumab die zweite zugelassene Systemtherapie zur Behandlung der Prurigo nodularis und bietet als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse einen neuen Therapieansatz. Im Gegensatz zu Dupilumab, welches 2-wöchentlich angewendet werden muss, erfolgt die Behandlung mit Nemolizumab alle 4 Wochen.

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
Nemluvio wird zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis angewendet, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	nein	12.02.2025	B
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 Nemluvio[®] mit Stand vom Februar 2025 entnommen [39].

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
Nemluvio wird zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren 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 Nemluvio[®] mit Stand vom Februar 2025 entnommen [39].

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. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. (2018): European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(7):1059-65.
2. Schedel F, Schürmann C, Metze D, Ständer S (2014): [Prurigo. Clinical definition and classification]. (*Prurigo. Klinische Definition und Klassifikation.*). *Hautarzt*; 65(8):684-90.
3. Ständer S (2019): How to define chronic pruritus: Symptom or disease? *Exp Dermatol*; 28(12):1461-5.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S (2018): Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol*; 98(2):173-9.
5. Pereira MP, Zeidler C, Wallengren J, Halvorsen JA, Weisshaar E, Garcovich S, et al. (2021): Chronic Nodular Prurigo: A European Cross-sectional Study of Patient Perspectives on Therapeutic Goals and Satisfaction. *Acta Derm Venereol*; 101(2):adv00403.
6. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. (2018): Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol*; 79(3):457-63 e5.
7. Jorgensen KM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP (2017): Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 31(2):e106-e7.
8. Tsoi LC, Hacini-Rachinel F, Fogel P, Rousseau F, Xing X, Patrick MT, et al. (2022): Transcriptomic characterization of prurigo nodularis and the therapeutic response to nemolizumab. *J Allergy Clin Immunol*; 149(4):1329-39.
9. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. (2006): IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*; 117(2):411-7.
10. Chaowattanapanit S, Wongjirattikarn R, Chaisuriya N, Ungarreevittaya P, Poosekeaw P, Winaikosol K, et al. (2022): Increased IL-31 expression in serum and tissue protein in prurigo nodularis. *Ther Adv Chronic Dis*; 13:1-9.
11. Johansson O, Liang Y, Emtestam L (2002): Increased nerve growth factor- and tyrosine kinase A-like immunoreactivities in prurigo nodularis skin -- an exploration of the cause of neurohyperplasia. *Arch Dermatol Res*; 293(12):614-9.
12. Liang Y, Marcusson JA, Jacobi HH, Haak-Frendscho M, Johansson O (1998): Histamine-containing mast cells and their relationship to NGFr-immunoreactive nerves in prurigo nodularis: a reappraisal. *J Cutan Pathol*; 25(4):189-98.
13. Weigelt N, Metze D, Ständer S (2010): Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. *J Cutan Pathol*; 37(5):578-86.
14. Hashimoto T, Okuno S, Okuzawa M, Satoh T (2023): Increased sensitivity to touch-evoked itch (punctate hyperknesis) in prurigo nodularis and type 2 inflammation: A cross-sectional pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 37(6):e789-e91.
15. Müller S, Zeidler C, Stander S (2024): Chronic Prurigo Including Prurigo Nodularis: New Insights and Treatments. *Am J Clin Dermatol*; 25(1):15-33.
16. Liu T, Chu Y, Li S, Wang Y, Zhong X, Fang H, et al. (2023): Myeloid dendritic cells are increased in the lesional skin and associated with pruritus in patients with prurigo nodularis. *MedComm*; 4(1):e204.
17. Hashimoto T, Nattkemper LA, Kim HS, Kursewicz CD, Fowler E, Shah SM, et al. (2021): Itch intensity in prurigo nodularis is closely related to dermal interleukin-31, oncostatin M, IL-31 receptor alpha and oncostatin M receptor beta. *Exp Dermatol*; 30(6):804-10.
18. Bobko S, Zeidler C, Osada N, Riepe C, Pflleiderer B, Pogatzki-Zahn E, et al. (2016): Intraepidermal Nerve Fibre Density is Decreased in Lesional and Inter-lesional Prurigo Nodularis and Reconstitutes on Healing of Lesions. *Acta Derm Venereol*; 96(3):404-6.
19. Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, Phan NQ, Pappai D, Dangelmaier J, et al. (2011): Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol*; 165(1):85-91.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

20. Choragudi S, Yosipovitch G (2023): Prurigo nodularis is highly linked with neural sensitization disorders of pain among hospitalized adults in the United States - National Inpatient Sample 2016-2019. *Br J Dermatol*; 189(2):240-2.
21. Agelopoulos K, Renkhold L, Wiegmann H, Dugas M, Süer A, Zeidler C, et al. (2023): Transcriptomic, Epigenomic, and Neuroanatomic Signatures Differ in Chronic Prurigo, Atopic Dermatitis, and Brachioradial Pruritus. *J Invest Dermatol*; 143(2):264-72 e3.
22. Pogatzki-Zahn EM, Pereira MP, Cremer A, Zeidler C, Dreyer T, Riepe C, et al. (2020): Peripheral Sensitization and Loss of Descending Inhibition Is a Hallmark of Chronic Pruritus. *J Invest Dermatol*; 140(1):203-11 e4.
23. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. (2014): A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*; 133(2):448-60.
24. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, et al. (2016): The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*; 138(2):500-8 e24.
25. Cornelissen C, Lüscher-Firzlaff J, Baron JM, Lüscher B (2012): Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol*; 91(6-7):552-66.
26. Hänel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, Amann PM, Marquardt Y, Czaja K, et al. (2016): Control of the Physical and Antimicrobial Skin Barrier by an IL-31-IL-1 Signaling Network. *J Immunol*; 196(8):3233-44.
27. 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.
28. 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.
29. Ma F, Gharaee-Kermani M, Tsoi LC, Plazyo O, Chaskar P, Harms P, et al. (2024): Single-cell profiling of prurigo nodularis demonstrates prominent immune-stromal crosstalk driving profibrotic responses in COL11A1+ fibroblasts and reversal with nemolizumab. *J Allergy Clin Immunol*; 153(1):146-60.
30. Bewley A, Homey B, Pink A (2022): Prurigo Nodularis: A Review of IL-31RA Blockade and Other Potential Treatments. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 12(9):2039-48.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

35. 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.
36. Bagci IS, Ruzicka T (2018): IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol*; 141(3):858-66.
37. Gibbs BF, Patsinakidis N, Raap U (2019): Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*; 10:1383.
38. Kabashima K, Irie H (2021): Interleukin-31 as a Clinical Target for Pruritus Treatment. *Front Med (Lausanne)*; 8:638325.
39. 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>.