

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.02.2017

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	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

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: Andere in Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei Erwachsenen	11
Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene Phototherapien im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Psoriasis bei Erwachsenen	16
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Mechanismen der Interleukin-vermittelten Signalübertragung.....	8
Abbildung 2-2: Überblick der Angriffsziele der Biologika in der Pathogenese der Psoriasis.....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACT1	Nuclear factor kappa B activator 1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
C/EBP	CCAAT/enhancer binding protein (Transkriptionsfaktoren)
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ig	Immunglobulin
IgG	Immunglobulin gamma
IL	Interleukin
IL-R	Interleukin-Rezeptor
INN	International Nonproprietary Name
K _D	Dissoziationskonstante
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MTX	Methotrexat
NF-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells‘
SEFIR	Similar expression to fibroblast growth factor genes/interleukin-17 receptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
TRAF X	Tumornekrosefaktor (TNF) Rezeptor-assoziiierter Faktor X
PDE	Phosphodiesterase
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A Licht
UV	Ultraviolettes Licht
UV-A	Ultraviolett A Licht
UV-B	Ultraviolett B Licht

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:	Ixekizumab
Handelsname:	Taltz [®]
ATC-Code:	L04AC13

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
12143383	EU/1/15/1085/002	80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	2 Stück
12143414	EU/1/15/1085/003	80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	3 Stück
12143408	EU/1/15/1085/005	80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	2 Stück
12143437	EU/1/15/1085/006	80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	3 Stück
12143466	EU/1/15/1085/005	80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	2 Stück (Klinikpackung)
12143420	EU/1/15/1085/002	80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	2 Stück (Klinikpackung)

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.

Bei Taltz[®] (Ixekizumab) handelt es sich um einen rekombinanten, humanisierten, monoklonalen Antikörper der Immunglobulin G4 Subklasse (IgG4), der spezifisch an das pro-inflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert [1].

Fortan wird durchgehend der internationale Freiname (INN, International Nonproprietary Name) Ixekizumab verwendet.

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [1].

Sofern nicht anders spezifiziert, wird in den folgenden Abschnitten aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Begriff Psoriasis anstelle von Plaque-Psoriasis verwendet.

Charakterisierung der IL-17A-vermittelten Signalübertragung

IL-17A ist ein wichtiger Mediator des Entzündungsgeschehens bei der Psoriasis. Es fördert den Entzündungsprozess, die Zerstörung des Gewebes sowie die Neoangiogenese und trägt somit entscheidend zum klinischen Bild der Psoriasis bei [2-5].

Für weitere Details der Pathogenese der Psoriasis, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1.

Die IL-17-Genfamilie setzt sich neben IL-17A aus fünf weiteren Mitgliedern zusammen, i.e., IL-17B bis IL-17F.

Sowohl IL-17A als auch IL-17F sind von allen IL-17 Subtypen am besten charakterisiert. Sie werden von T_{H17}-Zellen sowie anderen Immunzellen sezerniert und sind für den Unterhalt der Entzündungsreaktion und für Autoimmunreaktionen maßgeblich mitverantwortlich [6].

IL-17A ist ein Glykoprotein, welches entweder als kovalentes Homodimer (IL-17A/IL-17A) oder als Heterodimer mit IL-17F (IL-17A/IL-17F) vorliegt [7]. Die IL-17 Homo- bzw. Heterodimere wirken als Liganden an Interleukin-Rezeptoren der IL-17R-Familie. Diese besteht aus fünf Rezeptor-Untereinheiten (IL-17RA bis IL-17RE). IL-17 Rezeptoren sind in einer Vielzahl von Immun- und Bindegewebszellen exprimiert, einschließlich Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, Mastzellen, Neutrophilen, Keratinozyten und vaskulären Endothelzellen [8].

Die Signalübertragung der IL-17A Homodimere und IL-17A/F Heterodimere erfolgt über den IL-17RA/RC Rezeptor-Heterokomplex. Die Signalkaskade mündet in der Aktivierung von Chemokinen, Zytokinen, Interferonen und pro-inflammatorischen Genen, welche den Entzündungsprozess unterstützen und die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigen [8].

Abbildung 2-1 zeigt eine Übersicht zu den Mechanismen der IL-17-vermittelten Signaltransduktion.

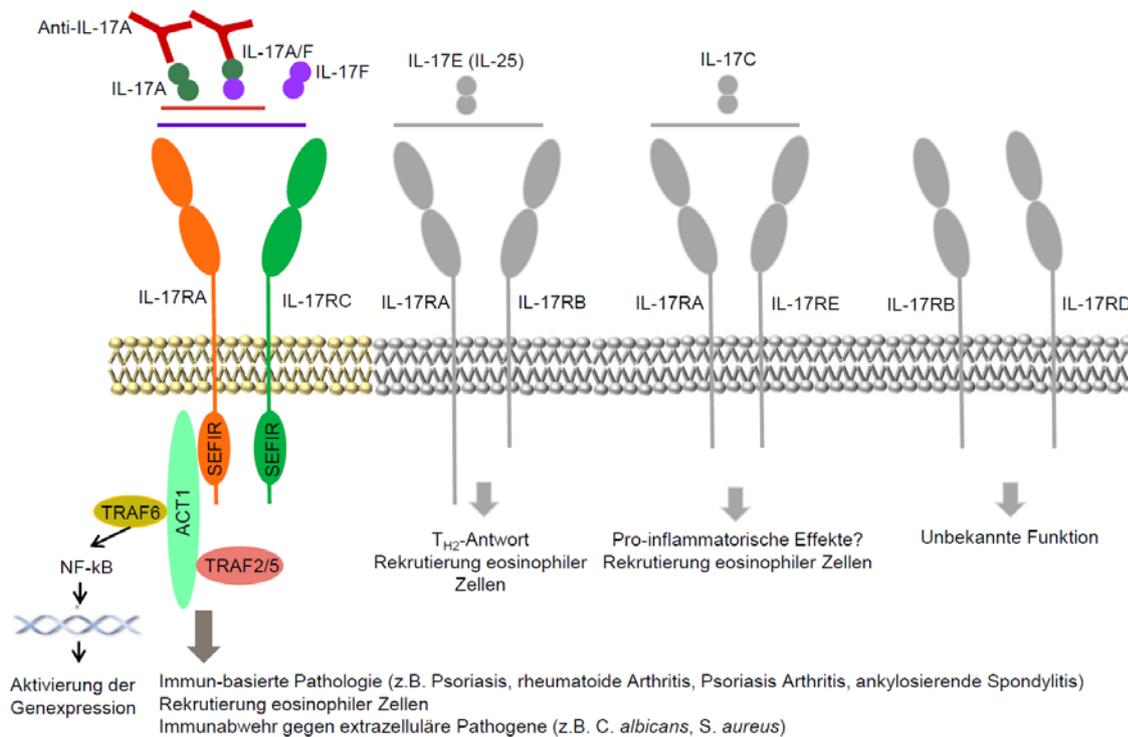


Abbildung 2-1: Mechanismen der Interleukin-vermittelten Signalübertragung.

ACT1: nuclear factor kappa B activator 1; IL-17X: Interleukin-17X;

IL-17RX: Interleukin-Rezeptor X; NF-κB: nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells; SEFIR: similar expression to fibroblast growth factor/interleukin-17 receptor; TRAF X: Tumornekrosefaktor (TNF) Rezeptor-assoziiertes Faktor X.

Der IL-17A Ligand bindet als Homo- oder Heterodimer (IL-17A/IL-17F) an den IL-17R-Heterokomplex bestehend aus IL-17RA und IL-17RC Untereinheiten. IL-17RA und IL-17RC interagieren über die SEFIR Domäne mit dem Adaptorprotein ACT1. ACT1 weist zwei Bindemotive für TRAF auf. Der TRAF-abhängige Signalweg führt zur Aktivierung von NF-κB sowie Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK) und CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) Transkriptionsfaktoren (nicht abgebildet). Dies resultiert u.a. in der Aktivierung der Expression pro-inflammatorischer Gene.

Der anti-IL-17A-Antikörper Ixekizumab (in rot) bindet und neutralisiert spezifisch IL-17A Homodimere und IL-17A/F Heterodimere; IL-17F/F Homodimere und die sonstigen IL-17 Subtypen werden nicht durch Ixekizumab inhibiert.

Quelle: modifiziert nach [8].

Die IL-17A-vermittelte Signalübertragung ist hinsichtlich der Aktivierung bestimmter Zielgene ca. 10-30-mal stärker im Vergleich zu IL-17F [9].

In psoriatischen Plaques sind die mRNA- und Protein-Spiegel von IL-17A, IL-17C und IL-17F im Vergleich zur normalen Haut erhöht. Die mRNA-Spiegel von IL-17B und IL-17D sind dagegen in aktiven Plaques reduziert; IL-17E ist nicht nachweisbar [10].

Die Signalübertragung via IL-17A wird durch das lokale Zytokin-Milieu in den psoriatischen Läsionen beeinflusst. Aufgrund überlappender inflammatorischer Regelkreise kann so der Effekt von IL-17A durch andere Zytokine verstärkt werden. Zum Beispiel wirken IL-17A und TNF- α synergistisch auf die Expression bestimmter Zielgene, wie in primären Keratinozyten demonstriert wurde [2].

Aufbau und Eigenschaften von Ixekizumab

Ixekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler IgG₄-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an IL-17A bindet. In der Folge neutralisiert Ixekizumab nicht nur IL-17A Homodimere, sondern auch IL-17A/F Heterodimere [5, 10].

Aufgebaut ist Ixekizumab aus jeweils zwei identischen schweren und zwei identischen leichten Ketten mit entsprechenden post-translationalen Modifikationen. In der Gelenkregion ist ein Serinrest durch einen Prolinrest ausgetauscht. Dies verhindert sowohl die Bildung halber Antikörper durch die verstärkte Ausbildung von Disulfidbrücken als auch die Paarung mit anderen IgG₄-Antikörpern. Diese Modifikationen sollen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab beitragen [11].

Um eine maximale Bindungsaffinität des Antikörpers für IL-17A zu erreichen, wurde mittels zufälliger Aminosäuresubstitution die hypervariable Region des Antikörpers optimiert. Dieser Prozess resultierte in der Generierung des anti-IL-17A-Antikörpers Ixekizumab mit einer $K_D < 3$ pM. Diese hohe Affinität zu IL-17A in Verbindung mit einer mittleren Halbwertszeit von 13 Tagen ermöglicht ein patientenorientiertes Anwendungsschema mit einem vierwöchigen Applikationsintervall von 80 mg Ixekizumab bei subkutaner Injektion (Erhaltungsdosis).

Ixekizumab als Antikörper der IgG₄ Subklasse bindet nicht an die humanen Fc γ -Rezeptoren I, IIa und IIIa und an den Komplementfaktor C1q, wie in vitro Bindungsstudien belegten [1]. Generell aktivieren Immunglobuline der IgG₄ Subklasse nicht das Komplementsystem über den klassischen Signalweg und haben daher ein möglicherweise kleineres Potential für die Immunaktivierung einschließlich der Immunogenität [12, 13].

Es besteht keine Kreuzreaktivität von Ixekizumab mit den anderen IL-17 Subtypen (IL-17B bis IL-17F).

Pharmakologie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 1 Dosis-Eskalationsstudie an 46 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis wurde der Einfluss von Ixekizumab auf verschiedene molekulare und zelluläre Prozesse der Psoriasis Pathogenese untersucht [5].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gegenüber Baseline fand sich bereits nach zweiwöchiger Ixekizumab-Behandlung eine dosisabhängige Reduktion der Keratinozyten-Proliferation, Epidermisdicke und Zellhyperplasie sowie eine verringerte Infiltration der Dermis mit T-Zellen und dendritischen Zellen; es handelt sich hierbei um wesentliche Merkmale der Psoriasis-Pathologie. Auch die mRNA-Spiegel krankheitsassoziiierter Gene waren zu diesem Zeitpunkt gesunken.

Nach sechs Wochen Behandlung wurde bereits eine Normalisierung des Hautbildes beobachtet.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die für diese Indikation derzeit in Deutschland zur Verfügung stehenden Therapieoptionen werden auf Grundlage der anerkannten S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und relevanter Fachinformationen in Deutschland zugelassener Arzneimittel dargestellt.

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei Erwachsenen stehen in Deutschland neben der topischen Therapie sowie der Phototherapie mehrere Arzneistoffgruppen zur systemischen Anwendung zur Verfügung. Die systemischen Therapien untergliedern sich wiederum in konventionelle Therapien und Therapien mit Biologika. Der seit Januar 2015 zugelassene PDE-4-Inhibitor Apremilast ist in der aktuellen S3-Leitlinie noch nicht berücksichtigt und kann daher noch nicht entsprechend eingeordnet werden.

Gemäß S3-Leitlinie wird für die leichte Ausprägung der Psoriasis zunächst eine topische Therapie empfohlen; bei Nicht-Ansprechen und schwereren Ausprägungen gefolgt von oder kombiniert mit Phototherapie [14].

Bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis können Phototherapie und systemische Therapien allein oder in Kombination eingesetzt werden, eventuell gemeinsam mit einer topischen Therapie. Für systemische Therapien kommen moderne Therapien mit Biologika, in der Regel nach Versagen oder bei Kontraindikation eines konventionellen systemischen Therapeutikums, in Frage [14]. Die Biologika Ixekizumab, Secukinumab und Adalimumab stellen hier eine Ausnahme dar, da diese bereits für solche Patienten angezeigt sind, die generell für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Die systemische Anwendung von Kortikosteroiden ist zwar zur Behandlung von Hauterkrankungen, namentlich auch der Psoriasis pustulosa, zugelassen, die Anwendung ist aber in der Psoriasis obsolet aufgrund der schnell auftretenden Rezidive nach dem Absetzen sowie einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen bei längerer Anwendung. Kortikosteroide werden daher in der S3-Leitlinie nicht mehr aufgeführt. Auch die topische Anwendung von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kortikosteroiden kommt nur bei leichten Formen, nicht aber im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Psoriasis in Betracht [14].

Im Folgenden werden die in Deutschland verfügbaren systemischen Therapien tabellarisch dargestellt (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Andere in Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei Erwachsenen

Wirkstoff (ATC-Code)	Pharmakologie	Art der Anwendung / Dosierung	Anwendungsgebiet (wörtliche Zitate aus den jeweiligen Fachinformationen)
Biologika			
Secukinumab (L04AC10)	IL-17A-Inhibitor (humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper)	Subkutan. Einmal monatlich 300 mg; Initialphase mit wöchentlichen Startdosen über 4 Wochen.	Cosentyx [®] ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [15].
Ustekinumab (L04AC05)	IL-12/23-Inhibitor (humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper)	Subkutan. Alle 12 Wochen 45 mg; eine Initialdosierung von 45 mg zu Woche 0 und 4, danach alle 12 Wochen.	Stelara [®] ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden [16].
Adalimumab (L04AB04)	TNF- α -Inhibitor (humaner monoklonaler IgG1-Antikörper)	Subkutan. Induktionsdosis 80 mg; alle 2 Wochen 40 mg.	Humira [®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind [17].
Infliximab (L04AB02)	TNF- α -Inhibitor (chimärer human- muriner monoklonaler IgG1-Antikörper)	Intravenös. Alle 8 Wochen 5 mg/kg; Initialdosis 5 mg/kg, gefolgt von weiteren Infusionen mit jeweils 5 mg/kg nach 2 und 6 Wochen ^a .	Remicade [®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [18].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (ATC-Code)	Pharmakologie	Art der Anwendung / Dosierung	Anwendungsgebiet (wörtliche Zitate aus den jeweiligen Fachinformationen)
Etanercept (L04AB01)	TNF- α -Inhibitor (humanes TNF-Rezeptor-p75- Fc-Fusionsprotein)	Subkutan. Zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg; alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, falls erforderlich, gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UV-A- Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt [19].
Kürzlich zugelassene systemische Therapie / niedermolekularer Wirkstoff			
Apremilast (L04AA32)	Phospho- diesterase 4- Inhibitor	Oral. Zweimal täglich 30 mg; initiales Titrationsschema erforderlich.	Otezla [®] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UV-A-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben [20].
Konventionelle systemische Therapien			
Ciclosporin (L04AD01)	Calcineurin- Inhibitor	Oral. Initialdosis 2,5 mg/kg; Tagesdosis sollte 5 mg/kg nicht überschreiten ^b .	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist [21].
Methotrexat (L01BA01)	Folsäure-Analogen (u.a. Hemmung der Dihydrofolat- Reduktase)	Oral, subkutan, intramuskulär oder intravenös. Initialdosis 7,5 mg einmal wöchentlich; Dosiserhöhung bis zu 22,5 mg/Woche gemäß klinischem Ansprechen, maximale wöchentliche Dosis von 30 mg ^b .	Schwere Formen von Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die nicht ausreichend mit konventionellen Therapie-Methoden wie Phototherapie, PUVA Therapie und Retinoiden behandelt werden können, sowie bei schwerer Psoriasis arthropathica [22].
Dimethyl- fumarat + Ethylhydrogen- fumarat; kurz: Fumar- säureester (D05 BX51)	Fumarsäureester	Oral. Einschleichende Dosierung mit Vorpräparat über 3 Wochen; danach einschleichende Dosierung über bis zu 6 Wochen bis maximal 3 x 2 Tabletten täglich ^b .	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist [23].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (ATC-Code)	Pharmakologie	Art der Anwendung / Dosierung	Anwendungsgebiet (wörtliche Zitate aus den jeweiligen Fachinformationen)
Acitretin (D05BB02)	Retinoid (Ligand für Retinsäure- rezeptoren)	Oral. Initialdosis 25 oder 30 mg pro Tag über 2 bis 4 Wochen; bei Bedarf Steigerung auf maximal 75 mg pro Tag ^{b,c} .	<ul style="list-style-type: none"> • Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis • Psoriasis pustulosa an Händen und Füßen [24].
Kortikosteroide z.B. Prednisolon (H02AB06)	Ligand für Glukokortikoid- Rezeptor; u.a. Hemmung der Phospholipase A2.	Oral. 5-22,5 mg systemische Anwendung ist obsolet und wird in der S3-Leitlinie nicht mehr aufgeführt [14]	Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glukokortikoiden behandelt werden können. Dazu gehören: Erythematosaquämöse Dermatosen: z.B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe [25].
<p>^a Infliximab-Infusionen müssen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.</p> <p>^b Die Behandlung muss individuell eingestellt werden.</p> <p>^c Eine Langzeitbehandlung wird bei Patienten mit Psoriasis nicht empfohlen. Rezidive werden in gleicher Weise behandelt.</p>			

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 aufgeführten Arzneimittel vorgestellt und dem Wirkmechanismus von Ixekizumab gegenübergestellt.

Systemische Therapie - Biologika

Biotechnologisch hergestellte Proteine, die gezielt für das Krankheitsgeschehen wichtige Strukturen inhibieren, stellen einen erheblichen Fortschritt in der Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis dar. Die derzeit in Deutschland zugelassenen Biologika sind entweder TNF- α - oder Interleukin-Inhibitoren.

Sämtliche Biologika werden parenteral appliziert.

Secukinumab

Secukinumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der wie Ixekizumab an IL-17A bindet [15]. Die Affinität von Secukinumab zu IL-17A beträgt $K_D = \sim 200$ pM [26].

Immunglobuline der IgG1 Subklasse weisen generell ein Potenzial für die Komplementaktivierung auf [27].

Secukinumab erhielt im Jahr 2015 die Zulassung in Europa.

Ustekinumab

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame Protein-Untereinheit p40 von IL-12 und IL-23 bindet. Es verhindert dadurch die

Bindung von IL-12 und IL-23 an den zugehörigen Rezeptor. Bereits an den Rezeptor gebundenes Interleukin kann von Ustekinumab nicht gebunden werden [16]. Die Signalgebung durch IL-23 ist Bedingung für die T_{H17}-Zellen zur Ausschüttung von IL-17A und IL-17F [28, 29]. Ustekinumab greift somit in eine frühere Stufe der Entzündungskaskade als Ixekizumab und Secukinumab ein.

Im Gegensatz zu Ixekinumab ist die Zulassung von Ustekinumab auf Patienten beschränkt, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A Licht) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Adalimumab, Infliximab und Etanercept

Die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept inhibieren einen weiteren zentralen Entzündungsweg in der Pathogenese der Psoriasis neben der IL23-/IL-17-Achse.

TNF- α ist ein Zytokin, welches in frühen Phasen der Entzündungskaskade ausgeschüttet wird und die Einwanderung von T-Zellen in das Gewebe sowie die Freisetzung weiterer pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine induziert. In psoriatischen Läsionen sind die TNF- α -Spiegel erhöht [30].

Die beiden monoklonalen Antikörper Adalimumab und Infliximab binden selektiv an TNF- α in seiner löslichen und in seiner membranständigen Form und neutralisieren so das Zytokin [17, 18].

Etanercept ist ein artifizieller löslicher Rezeptor, der mit dem endogenen Rezeptor um die Bindung von TNF- α konkurriert.

Infliximab und Etanercept sind nur für solche Patienten zugelassen, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit vorliegt.

Adalimumab ist seit 04. April 2016 unabhängig vom Vorliegen einer systemischen vorherigen Therapie zugelassen [31].

Etanercept ist auch bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von sechs Jahren zugelassen, wenn andere Therapien versagt haben oder nicht indiziert sind [19].

Systemische Therapie - Apremilast

Apremilast ist ein niedermolekularer, synthetisch hergestellter Wirkstoff, der das Enzym Phosphodiesterase 4 (PDE4) hemmt. PDE4 ist eine für zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) spezifische Phosphodiesterase, die in Entzündungszellen verstärkt exprimiert wird. cAMP ist ein sekundärer Botenstoff, der aus Adenosintriphosphat (ATP) entsteht, vielfältige Signale weitergeben kann und durch Phosphodiesterasen abgebaut wird. Eine Hemmung der PDE4 hat eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Spiegel zur Folge. Der Botenstoff cAMP beeinflusst wiederum die Expression von TNF- α , IL-23, IL-17 und anderen

pro-inflammatorischen Zytokinen. Zusätzlich moduliert cAMP die Konzentrationen weiterer pro- und anti-inflammatorischer Zytokine (z.B. IL-10), deren exakte Rolle beim Krankheitsgeschehen noch nicht abschließend geklärt ist [20].

Apremilast ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

Systemische Therapie - Konventionelle systemische Therapien

Ciclosporin

Ciclosporin ist ein Immunsuppressivum zur Behandlung der schweren Psoriasis bei Patienten, für die eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist [21]. Ciclosporin inhibiert die kalziumabhängige Calcineurin-Phosphatase und bewirkt dadurch die Modulation einer Vielzahl von Transkriptionsfaktoren einschließlich des Nuclear factor of activated T-cells [32]. Hierdurch wird die Bildung und Freisetzung verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, TNF- α und Interferon- γ sowie die T-Zellaktivierung reduziert [14].

Methotrexat

Methotrexat wird seit über 50 Jahren für die Behandlung der Psoriasis eingesetzt. Methotrexat inhibiert als Folsäure-Antagonist kompetitiv die Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert so die Synthese von Nukleinsäuren. Darüber hinaus wirkt Methotrexat als Immunomodulator. Der exakte Wirkmechanismus bei der Psoriasis ist jedoch nicht geklärt. Möglicherweise hemmt Methotrexat die in psoriatischen Läsionen im Vergleich zu normaler Haut erhöhte Proliferationsrate der Keratinozyten [14].

Fumarsäureester

Fumarsäureester und deren Metabolite beeinflussen das intrazelluläre Redoxpotenzial über das Glutathionsystem und inhibieren nachfolgend NF- κ B und somit die Expression von NF- κ B Zielgenen, die für pro-inflammatorische Proteine kodieren. Der Metabolit Monomethylfumarat bewirkt zudem eine gesteigerte Sekretion der anti-inflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10 durch T-Helferzellen. Außerdem führen Fumarsäureester und deren Metabolite zu einer Inhibition der Reifung von dendritischen T-Zellen und induzieren die T-Zell-Apoptose. Weitere Studien demonstrierten eine inhibitorische Wirkung auf die Keratinozyten-Proliferation und auf die Angiogenese [14, 33].

Acitretin (Retinoid)

Als Vitamin A-Derivat bindet Acitretin an den Retinsäurerezeptor-Subtyp, welcher u.a. die Differenzierung und Proliferation von Epithelzellen reguliert. Außerdem inhibieren Retinoide die IL-6-vermittelte Aktivierung von T_{H17}-Zellen sowie die Migration neutrophiler Granulozyten in die Dermis [14].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Phototherapie

Neben Arzneimitteln zur systemischen Anwendung werden in Deutschland gemäß S3-Leitlinie auch Therapieformen eingesetzt, die auf den immunmodulatorischen Eigenschaften von UV-Licht basieren.

Tabelle 2-4 gibt einen Überblick über die zugelassenen, nicht ausschließlich auf Arzneistoffen basierenden Phototherapien.

Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene Phototherapien im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Psoriasis bei Erwachsenen

Therapie	Literatur	Art der Anwendung	Einsatz und Nutzen
Balneo-Phototherapie	[34]	3 Varianten: 1. Bade-PUVA: Bad mit Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen), dann Bestrahlung mit UV-A-Licht. 2. Asynchrone Photosoletherapie: Bad mit bis zu 25% Sole, dann Bestrahlung mit UV-B- Licht. 3. TOMESA-Therapie: die Patienten werden während des Badens in Totem-Meer-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. 3-5 Anwendungen pro Woche Gemeinsamer Bundesausschuss [34].	„Auf Grund des individuell sehr unterschiedlichen Ansprechens der Patienten auf die verschiedenen Therapieoptionen stellen die synchrone und asynchrone Photosoletherapie sowie die Bade-PUVA-Behandlung eine relevante Erweiterung des therapeutischen Spektrums dar. Insbesondere da die Psoriasis vulgaris eine chronische Erkrankung mit Neigung zu häufigen Rezidiven darstellt, ist das Kriterium der medizinischen Notwendigkeit bei nachgewiesenem Nutzen der zu bewertenden Methoden (synchrone und asynchrone Photosoletherapie sowie die Bade-PUVA-Behandlung) als gegeben anzusehen“ [34].
Orale PUVA	[35-38]	2 Stunden vor Bestrahlungsbeginn Einnahme von 2-6 Tabletten Methoxsalen (0,6 mg/kg Körpergewicht), dann Bestrahlungsdosis je nach Hautpigmentierung. Zu Beginn sollte die Behandlung viermal pro Woche durchgeführt werden, an 2 mal 2 Tagen hintereinander mit einer Behandlungspause von einem Tag. Nach dem Abklingen der akuten Hautveränderungen bei Psoriasis vulgaris wird eine Intervalltherapie mit Bestrahlungen empfohlen [38].	Im Vergleich zu UV-B-Therapie höhere Wirksamkeit mit höherer Remissionswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten [37]. Erhöhtes Risiko für Hautkrebs [36].
NB UV-B	[39]	2-3 mal wöchentlich bis zur Remission, danach Erhaltungsbestrahlungen	Einsatz bei einer Vielzahl von Hauterkrankungen einschließlich Psoriasis. Es liegen Langzeitstudien vor, die die Sicherheit belegen [39].
NB: Schmalband (narrow band); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A Licht; UV-B: Ultraviolett B Licht.			

Phototherapien lösen verschiedene biologische Effekte aus, deren Zusammenspiel zur entzündungshemmenden und anti-psoriatischen Wirkung beiträgt. Sie hemmen die Aktivierung von T-Lymphozyten, reduzieren die Mobilität Antigen-präsentierender Langerhanszellen und fördern den programmierten Zelltod aktivierter T-Zellen. Hinzu kommen antiangiogenetische Effekte und eine Interaktion mit der DNA von Keratinozyten, so dass deren Hyperproliferation gehemmt wird [14].

Grundsätzlich sind Phototherapien zur Akutanwendung indiziert, nicht aber zur langfristigen Erhaltungstherapie [14].

Da die Eindringtiefe der Strahlung in die Haut direkt von der Wellenlänge abhängt, wird zur Bestrahlung kurzwelliges, energiereiches UV-B-Licht verwendet. Eine Sensibilisierung der Hautzellen kann durch vorherige Einnahme der lichtsensibilisierenden Substanz Methoxypsoralen (sogenannter Photosensitizer) erreicht werden. Methoxypsoralen wird durch längerwellige UV-Strahlung angeregt, so dass durch die Kombination mit dem Photosensitizer und UV-A-Licht eine tiefere Dermispenetration erreicht wird als mit kürzerwelligem UV-B-Licht.

Eine weitere Methode zur Steigerung der Wirksamkeit ist das vorherige oder gleichzeitige Baden der betroffenen Hautstellen in mindestens 25%iger Solelösung oder Totem-See-Salzwasser. Zur Balneophototherapie liegt eine positive Methodenbewertung des G-BA aus dem Jahr 2008 vor. Allerdings müssen aus Gründen der Qualitätssicherung diese Behandlungen ambulant durchgeführt werden. Die Lichtbehandlung muss unmittelbar nach dem Bad erfolgen, da die Lichtsensibilisierung in der Regel nur ca. 20 Minuten anhält. Gemäß den zugrundeliegenden klinischen Studien sollten drei bis fünf Anwendungen pro Woche stattfinden [34].

Topische Therapie

Auf die detaillierte Darstellung der topischen Therapieoptionen wird hier verzichtet, da diese für das vorliegende Dossier zur Frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab nicht relevant sind.

Zusammenfassung

Ixekizumab ist ein humanisierter, monoklonaler anti-IL-17A IgG4 Antikörper zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Ixekizumab inhibiert hochselektiv das für die Krankheitsprozesse mitverantwortliche, pro-inflammatorische IL-17A, ohne weitere immunologische Funktionen der T_{H17}-Zellen zu beeinträchtigen oder andere Mitglieder der IL-17-Genfamilie zu inhibieren.

In Folge gentechnologischer Optimierungsverfahren zeigt Ixekizumab eine sehr hohe Affinität zu IL-17A ($K_D < 3$ pM).

Als Antikörper der IgG4 Subklasse aktiviert Ixekizumab nicht das Komplementsystem und bindet nicht an die humanen Fcγ-Rezeptoren I, IIa und IIIa.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ixekizumab grenzt sich aufgrund seines zielgerichteten Wirkmechanismus von den konventionellen systemischen Therapien und Apremilast ab, welche die Entzündungsprozesse und die Keratinozyten-Proliferation eher unspezifisch hemmen.

Ixekizumab grenzt sich von Adalimumab, Infliximab und Etanercept ab, welche als TNF- α -Inhibitoren in einer früheren Phase des Entzündungsprozesses mit den entsprechenden Signalkaskaden interferieren. Auch Ustekinumab, ein IL-12/23-Inhibitor, greift in ein früheres Stadium des Entzündungsgeschehens ein.

Anders als Ixekizumab sind Ustekinumab, Infliximab und Etanercept gemäß Zulassung nur dann anzuwenden, wenn die Patienten auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben oder wenn eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wurde.

Secukinumab bindet und neutralisiert IL-17A vergleichbar mit Ixekizumab. Allerdings sind die biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften der beiden Antikörper, z.B. bezüglich des IgG Subtyps und der Bindungsaffinität, unterschiedlich. Dies resultiert u.a. in einem unterschiedlichen Anwendungsschema.

Abbildung 2-2 zeigt eine vergleichende Zusammenfassung der Angriffsziele der verfügbaren Biologika in der Pathogenese der Psoriasis.

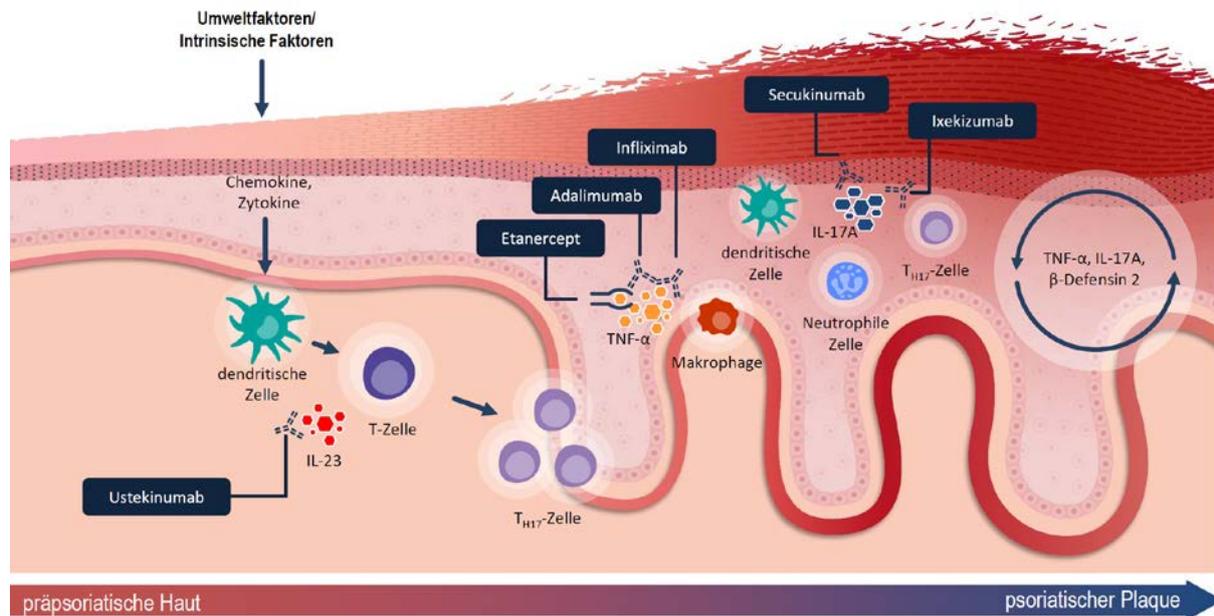


Abbildung 2-2: Überblick der Angriffsziele der Biologika in der Pathogenese der Psoriasis. IL: Interleukin; TH17: T-Helferzelle 17; TNF- α : Tumornekrosefaktor- α .

Ausgelöst durch Umweltfaktoren im Zusammenspiel mit intrinsischen Faktoren werden dendritische Zellen aktiviert. In der Folge kommt es zu einer Differenzierung von naiven T-Zellen in T-Helferzellen. Diese sezernieren pro-inflammatorische Botenstoffe (u.a. IL-17A), welche eine Hyperproliferation der Keratinozyten in der Epidermis bewirken. In der Folge wird die Produktion antimikrobieller Peptide und weiterer Botenstoffe, wie Chemokine, induziert. Diese wirken positiv rückkoppelnd auf die Zellen des Immunsystems, sodass der Entzündungsprozess in der Haut weiter verstärkt bzw. aufrechterhalten wird (symbolisiert durch den Kreislauf im rechten Bildausschnitt; für weitere Details der Pathophysiologie der Psoriasis, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab und die TNF- α Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept interferieren im Vergleich zu den IL-17A-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab mit zeitlich früheren Prozessen der Entzündungsreaktion.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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.

Zur Darstellung des Wirkmechanismus von Ixekizumab und zur Abgrenzung gegen andere Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden publizierte Untersuchungen des pU herangezogen, und es wurde eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt.

Informationen zu Wirkmechanismen anderer Arzneimittel sowie regulatorische Angaben zu anderen Arzneimitteln im Therapiegebiet wurden außerdem den entsprechenden Fachinformationen des Fachinfo-Service[®] entnommen.

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. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz® [online]. Stand: 10.2016 [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
2. Chiricozzi, A., Guttman-Yassky, E., Suarez-Farinas, M., Nograles, K. E., Tian, S. et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2011; 131(3): 677-87.
3. Chiricozzi, A., Krueger, J. G. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(8): 993-1005.
4. Girolomoni, G., Mrowietz, U., Paul, C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol* 2012; 167(4): 717-24.
5. Krueger, J. G., Fretzin, S., Suarez-Farinas, M., Haslett, P. A., Phipps, K. M. et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(1): 145-54 e9.
6. Zhu, S., Qian, Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clinical science (London, England : 1979)* 2012; 122(11): 487-511.
7. Gaffen, S. L. Structure and signalling in the IL-17 receptor superfamily. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(8): 556.
8. Kirkham, B. W., Kavanaugh, A., Reich, K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology* 2014; 141(2): 133-42.
9. Gaffen, S. L., Kramer, J. M., Yu, J. J., Shen, F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm* 2006; 74: 255-82.

10. Johansen, C., Usher, P. A., Kjellerup, R. B., Lundsgaard, D., Iversen, L. et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2009; 160(2): 319-24.
11. Labrijn, A. F., Buijsse, A. O., van den Bremer, E. T., Verwilligen, A. Y., Bleeker, W. K. et al. Therapeutic IgG4 antibodies engage in Fab-arm exchange with endogenous human IgG4 in vivo. *Nat Biotechnol* 2009; 27(8): 767-71.
12. Dyring-Andersen, B., Skov, L., Zachariae, C. Ixekizumab for treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015; 11(4): 435-42.
13. Fernandez-Flores, A. The role of IgG4 in cutaneous pathology. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie* 2012; 53(2): 221-31.
14. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2011 [online]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf [Zugriff: 2.03.2016]. 2011.
15. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. Stand: 04.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
16. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung / STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. Stand: 10.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
17. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze [online]. Stand: 09.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
18. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 06.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
19. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Enbrel® 50 mg Fertigspritze [online]. Stand: 04.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
20. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® Filmtabletten [online]. Stand: 12.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. TEVA GmbH. Fachinformation Ciclosporin Pro 25 mg/50 mg/100 mg Weichkapseln / Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. Stand: 04.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
22. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Methotrexamed[®] 25 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. Stand: 05.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2015.
23. Biogen GmbH. Fachinformation Fumaderm[®] initial, Fumaderm[®] [online]. Stand: 01.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
24. Dermapharm AG. Fachinformation Acicutan 10 mg Hartkapseln / Acicutan 25 mg Hartkapseln [online]. Stand: 09.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
25. ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednisolon-ratiopharm[®] Tabletten [online]. Stand: 08.2010. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2010.
26. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. OFFICE DIRECTOR MEMO - Cosentyx [online]. Stand: 01.2016. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125504Orig1s000ODMemo.pdf [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.
27. Rayner, L. E., Hui, G. K., Gor, J., Heenan, R. K., Dalby, P. A. et al. The Fab conformations in the solution structure of human immunoglobulin G4 (IgG4) restrict access to its Fc region: implications for functional activity. *J Biol Chem* 2014; 289(30): 20740-56.
28. Chen, Z., Tato, C. M., Muul, L., Laurence, A., O'Shea, J. J. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2007; 56(9): 2936-46.
29. Wilson, N. J., Boniface, K., Chan, J. R., McKenzie, B. S., Blumenschein, W. M. et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; 8(9): 950-7.
30. Kivelevitch, D., Mansouri, B., Menter, A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics* 2014; 8: 169-82.
31. European Medicines Agency (EMA). Humira - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. [online]. Stand: 09.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[Procedural steps taken and scientific information after authorisation/human/000481/WC500050869.pdf](#) [Zugriff: 13.01.2017]. 2016.

32. Kupetsky, E. A., Mathers, A. R., Ferris, L. K. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. *Cytokine* 2013; 61(3): 704-12.
33. Balak, D. Fumaric acid esters in the management of psoriasis. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2015; 5: 9-23.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Balneophototherapie: Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses" [online]. Stand: 21.05.2008. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-05-21-Abschluss-Balneo.pdf> [Zugriff: 02.03.2016]. 2008.
35. Almutawa, F., Thalib, L., Hekman, D., Sun, Q., Hamzavi, I. et al. Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31(1): 5-14.
36. Archier, E., Devaux, S., Castela, E., Gallini, A., Aubin, F. et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 Suppl 3: 22-31.
37. Archier, E., Devaux, S., Castela, E., Gallini, A., Aubin, F. et al. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 Suppl 3: 11-21.
38. Galderma Laboratorium GmbH. Fachinformation Meladinine® 10 mg Tabletten [online]. Stand: 11.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2017]. 2014.
39. Mehta, D., Lim, H. W. Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(2): 125-133.