

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Guselkumab (Tremfya®)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 2**

*Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.11.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: In Deutschland zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassene Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-4 Wirkmechanismen, der in Deutschland für die Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassenen Arzneimittel .....	10
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	17
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Pathophysiologie der Psoriasis.....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid, DNA)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG	Immunglobulin Klasse G
IL	Interleukin
MTX	Methotrexat
NB-UVB	Schmalband-Ultraviolett-B-Licht
PDE	Phosphodiesterase
PUVA	Psoralen und Ultraviolett-A-Licht
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
TCGF	T-Zellen-Wachstumsfaktor (engl. Transforming Growth Factor)
TNF	Tumornekrosefaktor
UV	Ultraviolett

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Guselkumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tremfya</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AC16</b>

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
13653695	EU/1/17/1234/001	100 mg Guselkumab	1 Fertigspritze

### 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.*

Guselkumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Die empfohlene Dosierung ist 100 mg in den Wochen 0 und 4, gefolgt von Guselkumab 100 mg alle acht Wochen als subkutane Injektion.

Guselkumab neutralisiert das entzündungsfördernde Zytokin Interleukin-23 (IL-23), das spezifisch an der Pathogenese der Plaque-Psoriasis beteiligt ist, und inhibiert somit das Überleben und die Entwicklung von spezifischen Immunzellen (T-Helfer-Zellen Typ17, TH17), die für das Entstehen der Plaque-Psoriasis und die Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses in der Haut entscheidend sind. Die Inhibition der Entzündungskaskade führt zu einer erheblichen Verbesserung der klinischen Symptome der Psoriasis, wie Abklingen der psoriatischen Plaques, des Juckreizes sowie der Schmerzen. Im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien und anderen Biologika, wie z. B. Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Inhibitoren und IL-17-Inhibitoren, wirkt Guselkumab spezifisch auf frühere Prozesse der immunitzündlichen Kaskade bei der Plaque-Psoriasis.

#### **Pathogenese der Plaque-Psoriasis**

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

Die Psoriasis ist eine entzündliche Hauterkrankung, die durch eine epidermale Hyperproliferation einhergehend mit einer dysregulierten terminalen Differenzierung von Keratinozyten gekennzeichnet ist. Klinisch manifestiert sich dies in scharf begrenzten, teilweise schmerzenden und juckenden Plaques mit silbrig glänzender Schuppung. Diese Plaques können auf der gesamten Haut, einschließlich Kopfhaut und Genitalbereich auftreten. Eine destruktive Beteiligung der Nägel (Nagelpsoriasis) sowie Gelenke (Psoriasis-Arthritis) ist häufig. Die Ätiologie der Psoriasis ist multifaktoriell und schließt ein komplexes Zusammenspiel genetischer, infektiöser und Umweltfaktoren ein (Di Meglio et al. 2014; Huerta et al. 2007). Ein bisher unbekannter Auslöser bedingt die pathologische Aktivierung dendritischer Zellen, was wiederum die Reifung und Proliferation von naiven T-Zellen zu pathologischen TH17-Zellen bewirkt. Das wichtigste Proliferations- und Überlebenssignal für diese TH17-Zellen ist das Zytokin IL-23. TH17-Zellen schütten Effektorzytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-17 und IL-22 aus. Dieses Zytokinmilieu bewirkt die Hyperproliferation der Keratinozyten und hält die Entzündungsprozesse in den psoriatischen Plaques aufrecht (Abbildung 1) (Bonifacio et al. 2016; Ghoreschi et al. 2011; Girolomoni et al. 2017; Lynde et al. 2014; Mahil et al. 2016).

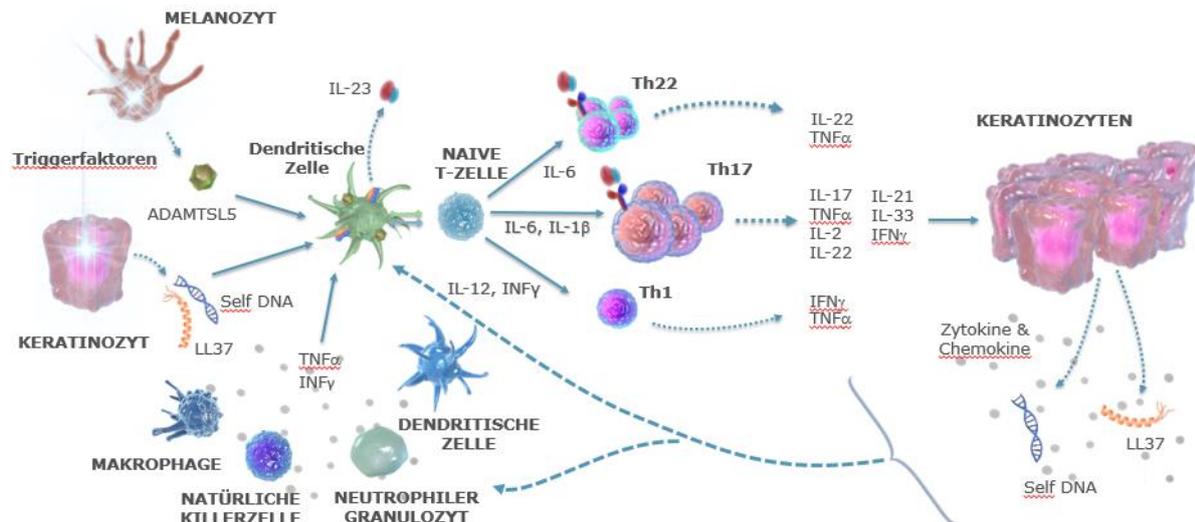


Abbildung 1: Pathophysiologie der Psoriasis

In der Vergangenheit wurde davon ausgegangen, dass IL-12 ein Schlüsselzytokin in der Pathogenese der Psoriasis sei. IL-12 besteht aus zwei Untereinheiten, p35 und p40. Diese Annahme beruhte darauf, dass die IL-12 Untereinheit p40 in psoriatischen Läsionen vermehrt exprimiert ist (Yawalkar et al. 1998). Später wurde nachgewiesen, dass die p40-Untereinheit von IL-12 auch neben p19 eine Untereinheit des Zytokins IL-23 ist. In anschließenden Untersuchungen wurde gezeigt, dass die IL-12 Untereinheit p35 im Gegensatz zur p40 Untereinheit nicht in psoriatischen Läsionen überexprimiert ist (Lee et al. 2004). So konnte schließlich die erhöhte Expression von p40 in psoriatischen Plaques mit IL-23 in Verbindung gebracht werden (Aggarwal et al. 2003; Oppmann et al. 2000). Die IL-23/TH17-Immunchse gilt heute als zentraler Pathomechanismus für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Psoriasis.

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 $\lambda$ -Antikörper, der mit hoher Spezifität und Affinität selektiv an die p19-Untereinheit des IL-23 bindet. Dadurch kann IL-23 nicht mehr an seinem Rezeptor binden, was nachgeschaltet zum Absterben von pathologischen TH17-Zellen durch ein fehlendes Proliferations- und Überlebenssignal führt. Die nachgelagerte Ausschüttung der Effektorzytokine, wie IL-17 und IL-22, wird verhindert und es kommt zu einer Normalisierung der Keratinozyten-Hyperproliferation sowie weiterer Psoriasis-Symptome wie u.a. Juckreiz und Schmerz.

*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.*

In Deutschland sind zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis gemäß der S3-Leitlinie von 2011 neben konventionellen systemischen Therapien und Phototherapien auch Biologika einzusetzen (Nast et al. 2011). Mit Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab sind

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

inzwischen neben Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Ustekinumab drei weitere Biologika zugelassen, die noch nicht in die Leitlinie aufgenommen wurden (LEO 2017; Lilly 2016; Novartis Pharma 2017). Mit Apremilast, einem Phosphodiesterase 4 (PDE-4)-Inhibitor, steht neben den anderen konventionellen systemischen Therapien seit 2015 eine weitere orale Therapieoption zu Verfügung, die noch nicht in die Leitlinie eingeschlossen ist (Celgene 2016)). Topische Therapien können bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis als Basistherapie zusätzlich zu einer systemischen Therapie gegeben werden (Nast et al. 2011). Eine Auflistung der unterschiedlichen in Deutschland zur Verfügung stehenden konventionellen systemischen und biotechnologischen Therapieoptionen sowie Phototherapie gemäß der S3-Leitlinie von 2011 sind in Tabelle 2-3 aufgelistet.

Tabelle 2-3: In Deutschland zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassene Arzneimittel

<b>Konventionelle systemische Therapien</b>		<b>Anwendungsgebiet</b>
Ciclosporin		Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. (Novartis Pharma 2015)
Fumarsäureester	Fumarsäure, Fumarsäurealkylester, Fumarsäure-Derivate	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm initial ist erforderlich. (Biogen 2016)
Methotrexat		Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. (Pfizer 2017b)
Retinoide	Acitretin	Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis. (Dermapharm 2016)
PDE-4-Inhibitor <sup>1</sup>	Apremilast	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 UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. (Celgene 2016)
<b>Phototherapie</b>		<b>Anwendungsgebiet</b>
	NB-UVB-Therapie, Balneophototherapie, orale PUVA	Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris. (G-BA 2008)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Biologika</b>		<b>Anwendungsgebiet</b>
TNF- $\alpha$ -Inhibitoren	Adalimumab	Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. (Abbvie 2017)
	Etanercept	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. (Pfizer 2017a)
	Infliximab	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. (MSD 2016)
IL-12/23-Inhibitor	Ustekinumab	Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. (Janssen 2017a)
IL-17-Inhibitoren	Brodalumab	Für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. (LEO 2017)
	Ixekizumab	Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Lilly 2016)
	Secukinumab	Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Novartis Pharma 2017)
1: PDE-4-Inhibitoren werden zwar nicht zu den konventionellen systemischen Therapien gezählt, gehören aber als niedermolekulare, oral verabreichte Inhibitoren des zellulären Enzyms Phosphodiesterase 4 zu den neuartigen systemisch-wirksamen Therapien.		

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Wirkmechanismen der in Deutschland für die Behandlung der Psoriasis zugelassenen Arzneimittel sind in Tabelle 2-4 ausführlich dargestellt. Unter der Tabelle ist eine Gegenüberstellung der verschiedenen Wirkmechanismen im Vergleich zu Guselkumab zusammengefasst.

Tabelle 2-4 Wirkmechanismen, der in Deutschland für die Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassenen Arzneimittel

<b>Konventionelle systemische Therapien</b>		<b>Anwendungsgebiet</b>
Ciclosporin		Ciclosporin (auch als Cyclosporin A bezeichnet) ist ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, das die Entwicklung zellvermittelter Reaktionen hemmt, auch die T-Zellen-abhängige Antikörperbildung. Auf zellulärer Ebene hemmt es die Bildung und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin 2 (T-Zellen-Wachstumsfaktor, TCGF). Ciclosporin blockiert offensichtlich auch die ruhenden Lymphozyten in der G0- oder G1-Phase des Zellzyklus und hemmt die durch Kontakt mit einem Antigen ausgelöste Freisetzung von Lymphokinen durch aktivierte T-Zellen. (Novartis Pharma 2015)
Fumarsäureester	Fumarsäure, Fumarsäurealkylester, Fumarsäure-Derivate	Die Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Fumarsäureester bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris basieren derzeit auf folgenden wissenschaftlichen Ergebnissen: Fumarsäureester beeinflussen die Regulationsstelle der Succinatdehydrogenase im Zitronensäurezyklus. Dimethylfumarat, Monomethylfumarat (Metabolit von Dimethylfumarat) sowie Monoethylfumarat hemmen die Proliferation von Keratinozyten, möglicherweise bedingt durch einen vorübergehenden Anstieg der intrazellulären Ca <sup>2+</sup> -Konzentrationen. Unter Therapie mit Fumaderm initial/Fumaderm wird die intraepidermale Infiltration der Haut mit Granulozyten und T-Helferzellen verringert, was begleitet wird von einer Reduktion der Acanthose und Hyperkeratose. Monomethylfumarat beeinflusst das Zytokinsekretionsmuster von T-Helferzellen. Es erfolgt eine gesteigerte Sekretion der antiinflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10. (Biogen 2016)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Konventionelle systemische Therapien</b>		<b>Anwendungsgebiet</b>
Methotrexat		Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert die DNS- und RNS-Synthese. Bei der Psoriasis vulgaris ist die Produktionsrate von Epithelzellen der Haut stark erhöht gegenüber der normalen Haut. Diese unterschiedliche Proliferationsrate bildet die Basis für die Anwendung von Methotrexat zur Kontrolle des psoriatischen Prozesses. (Pfizer 2017b)
Retinoide	Acitretin	Sowohl Retinol als auch Retinsäure können hyperkeratotische Veränderungen der Haut bzw. Metaplasien günstig beeinflussen. In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Acitretin bei Psoriasis und Verhornungsstörungen zu einer Normalisierung der Proliferations-, Differenzierungs- und Verhornungsvorgänge der Epidermiszelle führt, und zwar in Dosen, deren Nebenwirkungen im Allgemeinen gut beherrschbar sind. Die Wirkung von Acicutan ist rein symptomatisch: Ihr Mechanismus ist bisher weitgehend ungeklärt. Im Falle von Verhornungsstörungen liegen Erfahrungen über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren vor. (Dermapharm 2016)
PDE-4-Inhibitor <sup>1</sup>	Apremilast	Apremilast, ein oraler niedermolekularer PDE-4-Inhibitor, wirkt intrazellulär durch Modulation eines Netzwerks pro- und antiinflammatorischer Mediatoren. PDE-4 ist eine für zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) spezifische und in Entzündungszellen dominante PDE. Durch PDE-4-Hemmung werden die intrazellulären cAMP-Spiegel angehoben, wodurch es wiederum durch Modulation der Expression von TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 und anderen inflammatorischen Zytokinen zur Downregulation der Entzündungsreaktion kommt. cAMP moduliert ferner die Konzentrationen antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10. Es wird angenommen, dass diese pro- und antiinflammatorischen Mediatoren am Krankheitsgeschehen der Psoriasis-Arthritis und Psoriasis beteiligt sind. (Celgene 2016)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Phototherapie</b>		<b>Wirkmechanismus</b>
	NB-UVB-Therapie, Balneophototherapie, orale PUVA	Phototherapien triggern verschiedene biologische Effekte, welche wahrscheinlich zu den anti-psoriatischen Effekten beitragen. Dazu zählen entzündungshemmende Effekte wie eine reduzierte Mobilität Antigen-präsentierender Langerhanszellen, die Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten und die Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) aktivierter T-Lymphozyten. Daneben wird die epidermale Hyperproliferation durch Wechselwirkungen mit der DNS von Keratinozyten gehemmt. Insbesondere PUVA interferiert auch mit der DNS-Synthese. Schließlich sind anti-angiogenetische Effekte nachweisbar, die ebenfalls therapeutisch relevant sein könnten. (Nast et al. 2011)
<b>Biologika</b>		<b>Wirkmechanismus</b>
TNF- $\alpha$ -Inhibitoren	Adalimumab	Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. (Abbvie 2017)
	Etanercept	Der Wirkmechanismus von Etanercept beruht auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-Rezeptoren, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. (Pfizer 2017a)
	Infliximab	Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF $\alpha$ , aber nicht an Lymphotoxin- $\alpha$ (TNF $\beta$ ) bindet. (MSD 2016)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Biologika</b>		<b>Anwendungsgebiet</b>
IL-12/23-Inhibitor	Ustekinumab	Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine IL-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23, indem es p40 daran hindert, an das IL-12R $\beta$ 1-Rezeptorprotein, das auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert wird, zu binden. Ustekinumab entfaltet seine klinischen Wirkungen bei Psoriasis durch Bindung an die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 durch Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinpfade, die beide eine zentrale Rolle in der Pathologie dieser Krankheit spielen. (Janssen 2017a)
IL-17-Inhibitoren	Brodalumab	Brodalumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit hoher Affinität an IL-17RA bindet und die biologische Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-Heterodimer und IL-25 blockiert, was zu einer Hemmung der mit Psoriasis einhergehenden Entzündung und deren klinischen Symptomen führt. Durch das Blockieren von IL-17RA werden die durch das Zytokin IL-17 induzierten Reaktionen gehemmt, was zu einem Abklingen der Entzündung in der Haut führt. (LEO 2017)
	Ixekizumab	Ixekizumab bindet an Interleukin 17A und IL-17 A/F. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen wurden mit der Pathogenese von Psoriasis in Verbindung gebracht und zwar aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten. Die Neutralisierung von IL-17A durch Ixekizumab hemmt diese Prozesse. (Lilly 2016)

Biologika		Anwendungsgebiet
	Secukinumab	Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1/ $\kappa$ -Antikörper, der selektiv an das proinflammatorische Zytokin IL-17A bindet und dieses neutralisiert. Secukinumab wirkt gezielt auf IL-17A und hemmt dessen Interaktion mit dem IL-17-Rezeptor, der auf verschiedenen Zelltypen einschließlich Keratinozyten exprimiert wird. Dadurch hemmt Secukinumab die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren der Gewebeschädigung und reduziert den IL-17A-vermittelten Beitrag bei Psoriasis. (Novartis Pharma 2017)
1: PDE-4-Inhibitoren werden zwar nicht zu den konventionellen systemischen Therapien eingeordnet, gehören aber als niedermolekulare, oral verabreichte Inhibitoren des zellulären Enzyms Phosphodiesterase 4 zu den neuwertigeren systemisch-wirksamen Therapien.		

### Gegenüberstellung der Wirkmechanismen konventioneller systemischer Therapien und Phototherapie zu Guselkumab

Konventionelle systemische Therapien, zu denen Methotrexat (MTX), Ciclosporin, Retinoide und Fumarsäureester gehören, haben eine breite immunsuppressive und antiproliferative Wirkung auf aktivierte Zellen des Immunsystems. Der Antimetabolit Methotrexat wirkt als Folsäureantagonist auf sich schnell teilende Zellen, was die breite Anwendung innerhalb autoimmuner Erkrankungen sowie als Chemotherapeutikum bei malignen Erkrankungen zeigt. Ciclosporin ist ein breit eingesetztes Immunsuppressivum (hauptsächlicher Einsatz in der Transplantationsmedizin) und inhibiert indirekt über die Hemmung von Calcineurin die für T-Zell-Proliferation essentiellen Transkriptionsfaktoren (Huai et al. 2002). Der Wirkmechanismus der Fumarsäureester (u.a. Dimethylfumarat) ist bisher noch nicht ausreichend bekannt (Biogen 2016). Das Vitamin-A-Derivat Acitretin lockert durch Stimulierung des dermalen Zellstoffwechsels die Bindung der Keratinozyten auf und sorgt für eine vereinfachte Abschuppung der Psoriasis-Plaques (Kipp 2017). Konventionelle systemische Therapien werden meistens oral appliziert. Die Ausnahme ist Methotrexat, das sowohl in Tablettenform als auch als Spritze zur Verfügung steht. All diese immunsuppressiv und teilweise zytostatisch wirkenden Substanzen bergen Nebenwirkungen und Langzeittoxizitäten wie z. B. Zytopenien, Nephro- und Hepatotoxizität, erhöhtes Malignitätsrisiko, Hypertonie und gastrointestinale Beschwerden (Biogen 2016; Novartis Pharma 2015; Pfizer 2017b).

Bei einer Phototherapie handelt es sich, anders als bei einer konventionellen systemischen oder biotechnologischen Therapie, um eine rein topische und lokale Behandlung der Psoriasis. Die DNA-toxische Wirkung von Ultraviolett-(UV)-Strahlung auf die Haut führt in der Regel zum kontrollierten Absterben (Apoptose) der proliferierenden Keratinozyten. Hierbei besteht jedoch

auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten maligner Hauterkrankungen. DNA-interkalierende und somit photosensibilisierende Substanzen wie Psoralen verstärken diesen toxischen Therapieeffekt des UV-Lichtes (Mrowietz und Prinz, Jörg Christoph 2012).

Das Wirkprinzip von Guselkumab basiert auf der hohen Spezifität und Affinität für freies IL-23, ein vorgeschaltetes Schlüsselzytokin der Entzündungskaskade. Durch die selektive Bindung Guselkumabs an das Zytokin IL-23 wird dieses neutralisiert. Guselkumab greift in Psoriasis-spezifische immunologische Mechanismen ein (s.o.) und verhindert so das Überleben und die Proliferation Psoriasis-spezifischer T-Zellen (u.a. Th17) und damit auch die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Effektorzytokine (IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ ).

### **Gegenüberstellung der Wirkmechanismen anderer Biologika zu Guselkumab**

Neben der für Guselkumab einzigartigen spezifischen Neutralisierung des freien IL-23 stehen mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, IL-17-Inhibitoren und IL-12/23-Inhibitoren noch weitere Möglichkeiten zur Verfügung, die in den pathologischen Immunprozess der Psoriasis eingreifen.

TNF- $\alpha$ -Inhibitoren neutralisieren das Effektor-Zytokin TNF- $\alpha$  (Adalimumab, Infliximab) oder blockieren dessen Rezeptor (Etanercept). TNF- $\alpha$  ist ein proinflammatorisches Zytokin, das eine wesentliche Rolle bei der Lipopolysaccharid-vermittelten Immunantwort auf gram-negative Bakterien und andere infektiöse Pathogene, wie z. B. Mykobakterien, spielt. Seine biologische Funktion ist das Rekrutieren von neutrophilen Granulozyten und Monozyten zum Entzündungsherd und die Aktivierung dieser Immunzellen, um das Pathogen zu eliminieren. Auch in psoriatischen Plaques ist TNF- $\alpha$  stark exprimiert. TNF- $\alpha$  hemmt dort die Differenzierung und Hyperproliferation kutaner T-Zellen und fördert dessen Apoptose. Auf diesem Weg wird auch die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine verhindert. Da TNF- $\alpha$  ein unspezifisches, phylogenetisch altes proinflammatorisches Zytokin und ein Hauptvermittler bei zahlreichen immunologischen Abwehrreaktionen ist, weisen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren einen ausgeprägten immunsuppressiven Effekt auf, was u.a. an der Reaktivierung einer latenten – d.h. vom Immunsystem eingrenzbar – Tuberkulose sichtbar werden kann (Abbvie 2017; MSD 2016; Pfizer 2017a; Yonekura et al. 2017; Zhang et al. 2017).

Das proinflammatorische Effektorzytokin IL-17 verhindert in Verbindung mit IL-22 und TNF- $\alpha$  die Enddifferenzierung von Keratinozyten und bewirkt deren Hyperproliferation. In der physiologischen Abwehrreaktion spielt IL-17 eine Rolle bei der Abwehr von bestimmten Pilzinfektionen. Diese Abwehrreaktion könnte bei der Psoriasis fehlgeleitet sein (Bruserud et al. 2017; Di Fusco et al. 2017; Perera et al. 2012). Die durch die Hyperproliferation der Keratinozyten gesteigerte Freisetzung von Selbst-Antigenen (LL-37, ADAMTSL5) potenziert wiederum die Immunreaktion im Sinne eines sich selbst verstärkenden Kreislaufs (feed-forward loop) (Abbildung 1). IL-17-Inhibitoren neutralisieren die Wirkung des Zytokins IL-17. Bedingt durch deren Wirkmechanismus kann es zu gelegentlichen nicht-schwerwiegenden Candida Infektionen kommen. Als weiterer Klasseneffekt ist beobachtet worden, dass unter der Therapie mit IL-17-Inhibitoren Neuerkrankungen und Exazerbationen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftraten (LEO 2017; Lilly 2016; Novartis Pharma 2017). Derzeit sind insge-

samt drei IL-17 Inhibitoren zugelassen: Secukinumab seit 2015, Ixekizumab seit 2016 und Brodalumab seit 2017. Im Gegensatz zu Brodalumab neutralisieren Secukinumab und Ixekizumab freies IL-17, Brodalumab bindet am IL-17 Rezeptor und unterbricht dadurch die Entzündungskaskade (LEO 2017; Lilly 2016; Novartis Pharma 2017).

Im Unterschied zu Ustekinumab belässt Guselkumab die IL-12-abhängige Differenzierung der naiven T-Zellen zu TH1 Zellen unberührt. Nach neueren Erkenntnissen sind TH17-Zellen stärker an der Pathogenese der Psoriasis beteiligt als TH1-Zellen. Letztere sind für die Bekämpfung extrazellulärer Erreger maßgeblich (Perera et al. 2012). Guselkumab bietet aus diesem Grund durch die selektive Inhibition von IL-23 einen spezifischen Wirkmechanismus, der die physiologische Immunreaktion gegen natürlich vorkommende pathogene Keime weniger stark beeinträchtigt als andere hier genannten Therapieoptionen. Diese Immunmodulation bewirkt daher eine Rebalancierung des bei Psoriasis pathologisch überreaktiven Immunsystems, bei der nicht die Effektorzytokine IL-17 oder TNF- $\alpha$  inhibiert werden, sondern die pathologische Vermehrung der TH17-Zellen, die diese Effektorzytokine ausschütten, verhindert wird.

Guselkumab ist der bisher einzige Immunmodulator, der die p19 Untereinheit des IL-23 selektiv neutralisiert. Hierdurch werden das Überleben und die Proliferation der pathologisch aktivierten TH-17-Zellen verhindert und sie sterben ab. Die Senkung der zellulären Bestandteile der psoriatischen Entzündung (TH17-Zellen) äußert sich in der langanhaltenden Wirksamkeit (Dosierungsintervall von acht Wochen) im Vergleich zur Neutralisierung humoraler Effektorzytokine (IL-17, TNF), die rasch, innerhalb von Stunden, nachgebildet werden können. Die biologische Wirksamkeit von Guselkumab liegt daher weit oberhalb der Halbwertszeit (diese beträgt für voll humane IgG Antikörper ca. zwei bis drei Wochen). Im Vergleich dazu werden die Inhibitoren der Effektor-Zytokine ca. alle zwei bis vier Wochen (IL-17 Inhibitoren) bis teilweise wöchentlich (TNF-Inhibitoren) injiziert (Abbvie 2017, Janssen 2017a, 2017b; LEO 2017; Lilly 2016; MSD 2016; Novartis Pharma 2017; Pfizer 2017a).

## 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“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Guselkumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	nein	10. November 2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden den Zulassungsunterlagen entnommen.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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.

Die Angaben in Abschnitt 2.1.1 wurden der Fachinformation von Tremfya® entnommen.

Die Angaben in 2.1.2 wurden der aktuellen S3-Leitlinie, den jeweiligen Fachinformationen sowie einer orientierenden Literaturrecherche 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. Abbvie 2017. *Fachinformation Humira® (Adalimumab) 80 mg/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand September 2017. Data on file.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
2. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M.-H. et al. 2003. *Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17.* The Journal of biological chemistry 278 (3), S. 1910–1914.
3. Biogen 2016. *Fachinformation Fumaderm® initial - Fumaderm®: Stand Januar 2016. Data on file.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
4. Bonifacio K. M., Kunjraiva N., Krueger J. G. et al. 2016. *Cutaneous Expression of A Disintegrin-like and Metalloprotease domain containing Thrombospondin Type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in Psoriasis goes beyond Melanocytes.* Journal of pigmentary disorders 3 (3), S. 1–9.
5. Bruserud O., Bratland E., Hellesen A. et al. 2017. *Altered Immune Activation and IL-23 Signaling in Response to Candida albicans in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1.* Frontiers in immunology 8, S. 1074.
6. Celgene 2016. *Fachinformation Otezla® (Apremilast) Filmtabletten: Stand Dezember 2016. Data on file.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
7. Dermapharm 2016. *Fachinformation Acicutan 10 mg Hartkapseln / Acicutan 25 mg Hartkapseln (Acitretin): Stand September 2016. Data on file.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
8. Di Fusco D., Laudisi F., Dinallo V. et al. 2017. *Smad7 positively regulates keratinocyte proliferation in psoriasis.* The British journal of dermatology 2017, S. Epub ahead of print.

9. Di Meglio P., Villanova F. und Nestle F. O. 2014. *Psoriasis*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 4 (8), S. 1–30.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008. *Balneophototherapie: Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Stand: 21. Mai 2008. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie\\_Abschluss.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf), abgerufen am: 10.10.2017.
11. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.-P. et al. 2011. *T helper 17 cell heterogeneity and pathogenicity in autoimmune disease*. Trends in immunology 32 (9), S. 395–401.
12. Girolomoni G., Strohal R., Puig L. et al. 2017. *The role of IL-23 and the IL-23/T<sub>H</sub> 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 31 (10), S. 1616–1626.
13. Huai Q., Kim H.-Y., Liu Y. et al. 2002. *Crystal structure of calcineurin-cyclophilin-cyclosporin shows common but distinct recognition of immunophilin-drug complexes*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99 (19), S. 12037–12042.
14. Huerta C., Rivero E. und Rodriguez L. A. G. 2007. *Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population*. Archives of Dermatology 143 (12), S. 1559–1565.
15. Janssen 2017a. *Fachinformation STELARA® (Ustekinumab) 45 mg/90 mg Injektionslösung / STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand März 2017. Data on file*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
16. Janssen 2017b. *Fachinformation Tremfya® (Guselkumab)* Stand November 2017. *Data on file*.
17. Kipp A. 2017. *Kapitel 32 Vitamine und Spurenelemente - 32.1 Vitamine - Therapie des Vitaminmangels*, in: Aktories K. et al. (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel*, 12. Aufl. Urban & Fischer, S. 681–684.
18. Lee E., Trepicchio W. L., Oestreicher J. L. et al. 2004. *Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris*. The Journal of experimental medicine 199 (1), S. 125–130.
19. LEO 2017. *Fachinformation Kyntheum® (Brodalumab): Stand Juli 2017. Data on file*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
20. Lilly 2016. *Fachinformation Taltz® (Ixekizumab): Stand Oktober 2016. Data on file*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
21. Lynde C. W., Poulin Y., Vender R. et al. 2014. *Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis*. J Am Acad Dermatol 71 (1), S. 141–150.
22. Mahil S. K., Capon F. und Barker J. N. 2016. *Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy*. Seminars in immunopathology 38 (1), S. 11–27.

23. Mrowietz U. und Prinz, Jörg Christoph 2012. *V Entzündliche Erkrankungen, Kapitel 39 Psoriasis*, in: Braun-Falco O. et al. (Hrsg.), *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*, 6. Aufl. Springer, Berlin [u.a.], S. 625–648.
24. MSD 2016. *Fachinformation REMICADE® (Infliximab) 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2016. Data on file*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
25. Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U. et al. 2011. *S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 9 (Suppl 2), S. S1-104.
26. Novartis Pharma 2015. *Fachinformation Sandimmun® (Ciclosporin) Weichkapseln: Stand September 2015. Data on file*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
27. Novartis Pharma 2017. *Fachinformation Cosentyx® (Secukinumab) 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand August 2017. Data on file*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
28. Oppmann B., Lesley R., Blom B. et al. 2000. *Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12*. Immunity 13 (5), S. 715–725.
29. Perera G. K., Di Meglio P. und Nestle F. O. 2012. *Psoriasis*. Annual review of pathology 7, S. 385–422.
30. Pfizer 2017a. *Fachinformation Enbrel® (Etanercept) 50 mg Fertigspritze: Stand März 2017. Data on file*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
31. Pfizer 2017b. *Fachinformation Lantarel® (Methotrexat) Tabletten: Stand August 2017. Data on file*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.10.2017.
32. Yawalkar N., Karlen S., Hunger R. et al. 1998. *Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin*. The Journal of investigative dermatology 111 (6), S. 1053–1057.
33. Yonekura C. L., Oliveira R. D. R., Titton D. C. et al. 2017. *Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoracao de Terapias Biologicas - BiobadaBrasil)*. Revista brasileira de reumatologia 57 (Suppl 2), S. 477–483.
34. Zhang Z., Fan W., Yang G. et al. 2017. *Risk of tuberculosis in patients treated with TNF-alpha antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ open 7 (3), S. e012567.