

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.02.2018

# 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 .....	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**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.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	18

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Mechanismen der Interleukin-vermittelten Signalübertragung.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACT1	Nuclear factor kappa B activator 1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	Biologisches (biological) DMARD
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
cDMARD	Konventionelles (conventional) DMARD
csDMARD	Konventionelles synthetisches (conventional synthetic) DMARD
C/EBP	CCAAT/enhancer binding protein
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)
EULAR	European League Against Rheumatism
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-R	Interleukin-Rezeptor
K <sub>D</sub>	Dissoziationskonstante
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MTX	Methotrexat
NF-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NRS	Numeric Rating Scale
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
PCS	Summenscore körperliche Gesundheit (Physical Component Summary)
PDE	Phosphodiesterase
pM	Picomol
PsA	Psoriasis-Arthritis
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
SEFIR	Similar expression to fibroblast growth factor genes/interleukin-17 receptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
TRAF X	Tumornekrosefaktor (TNF) Rezeptor-assoziiertes Faktor X
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches (targeted synthetic) DMARD

## 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>	Ixekizumab
<b>Handelsname:</b>	Taltz®
<b>ATC-Code:</b>	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.*

Taltz<sup>®</sup> (Ixekizumab) ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper der Immunglobulin G4-Subklasse (IgG4), der spezifisch an das pro-inflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert [1].

Fortan wird der internationale Freiname Ixekizumab verwendet.

Erweiternd zur Erstzulassung von Ixekizumab für die Plaque-Psoriasis im April 2016 erteilte die Europäische Kommission am 18. Januar 2018 die Zulassung für folgende neue Indikation:

Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben [1].

Im vorliegenden Dossier lehnt sich die Klassifizierung der DMARD in konventionelle synthetische (csDMARD), zielgerichtete synthetische (tsDMARD) sowie biologische DMARD (bDMARD) an die von Smolen et al. erarbeitete Nomenklatur an [2].

### Charakterisierung der Interleukin-17A-vermittelten Signalübertragung

IL-17A ist sowohl in der Psoriasis als auch in der PsA ein wichtiger Mediator des Entzündungsgeschehens. Es fördert Entzündungsprozesse, u.a. in der Synovialmembran der Gelenkkapseln (Synovitis), im Bindegewebe zwischen Sehnen und Knochen (Enthesitis) und

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

in der Haut (psoriatische Läsionen). Darüber hinaus verstärkt IL-17A sowohl die Knochenerosion als auch die Zerstörung von Knorpelgewebe und die Neo-Angiogenese [3-9].

Für weitere Details der Pathogenese der PsA und der Rolle von IL-17A, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1.

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

Sowohl IL-17A als auch IL-17F sind von allen IL-17 Subtypen am besten charakterisiert. Sie sind maßgeblich für den Unterhalt der Entzündungsreaktion und für Autoimmunreaktionen mitverantwortlich [10].

IL-17A ist ein Glykoprotein, welches als kovalentes Homodimer (IL-17A/IL-17A) und als Heterodimer mit IL-17F (IL-17A/IL-17F) vorliegt [11]. Die IL-17 Homo- bzw. Heterodimere wirken als Liganden der Interleukin-Rezeptoren (IL-R) aus der IL-17R-Familie. Diese Familie besteht aus fünf Rezeptor-Untereinheiten, IL-17RA bis IL-17RE. IL-17-Rezeptoren sind in einer Vielzahl verschiedener Zelltypen exprimiert, darunter Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen, Mastzellen, Neutrophile, Synovialzellen, Osteoblasten, Keratinozyten und vaskuläre Endothelzellen [7, 12].

Die Signalübertragung der IL-17A Homodimere und IL-17A/F Heterodimere erfolgt über den IL-17RA/RC Rezeptor-Heterokomplex. Die Signalkaskade führt zu einer Aktivierung von Chemokinen, Zytokinen, Interferonen und pro-inflammatorischen Genen, welche den Entzündungsprozess unterstützen und aufrechterhalten.



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

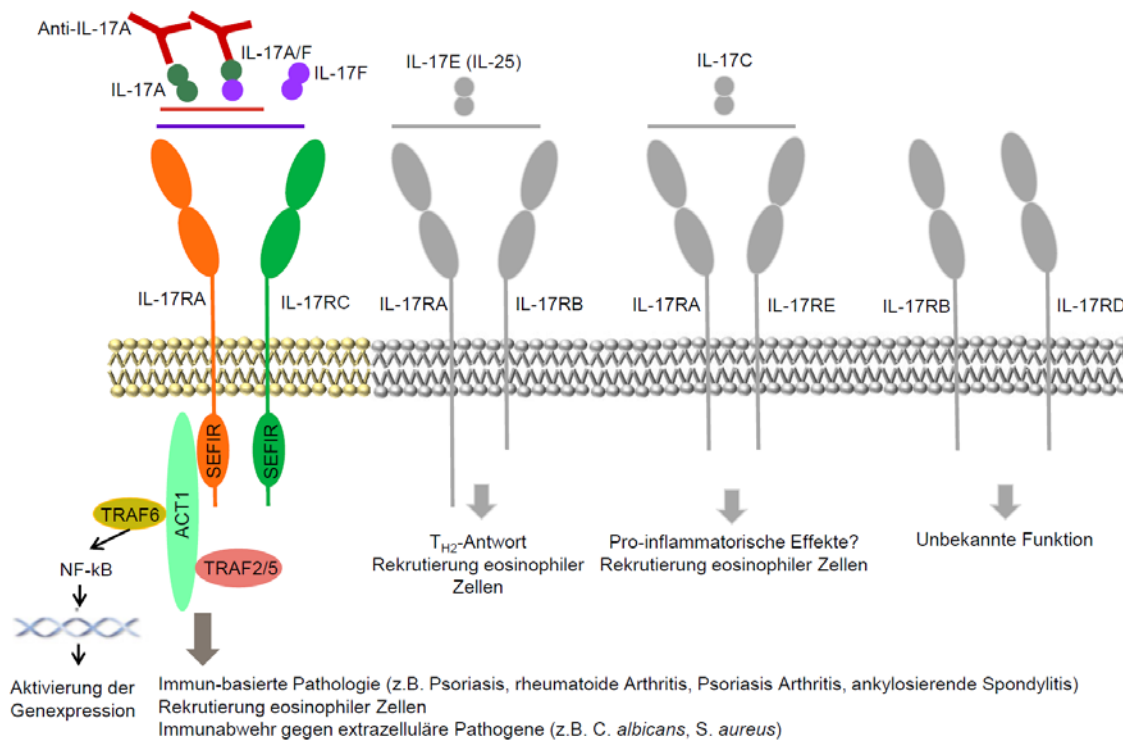


Abbildung 2-1: Mechanismen der Interleukin-vermittelten Signalübertragung.

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-assoziiierter 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 [7].

Die IL-17A-vermittelte Signalübertragung ist hinsichtlich der Aktivierung bestimmter Zielgene ca. 10-30-mal stärker im Vergleich zu IL-17F [13].

Die Signalübertragung via IL-17A wird durch das lokale Zytokin-Milieu beeinflusst. Aufgrund überlappender inflammatorischer Regelkreise kann so der Effekt von IL-17A durch andere

Zytokine verstärkt werden. Zum Beispiel wirken IL-17A und TNF- $\alpha$  synergistisch auf die Expression bestimmter Zielgene [3, 14].

Der Großteil von IL-17A wird von inflammatorischen T<sub>H17</sub>-Helferzellen produziert und ausgeschüttet, darüber hinaus auch von T<sub>C17</sub>-Zellen, Mastzellen, Neutrophilen und natürlichen Killerzellen [15]. Bei Patienten mit PsA ist eine erhöhte Anzahl der IL-17A produzierenden Zellen in Synovialgewebe und -flüssigkeit, in psoriatischen Plaques und im Blut nachweisbar [16-20].

### **Aufbau und Eigenschaften von Ixekizumab**

Ixekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler IgG<sub>4</sub>-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 [21].

Aufgebaut ist Ixekizumab aus jeweils zwei identisch schweren und zwei identisch 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 IgG<sub>4</sub>-Antikörpern. Diese Modifikationen sollen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab beitragen [22].

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.

Ixekizumab als Antikörper der IgG<sub>4</sub> Subklasse bindet nicht an die humanen Fc $\gamma$ -Rezeptoren I, IIa und IIIa und an den Komplementfaktor C1q, wie in vitro Bindungsstudien belegten [1]. Generell aktivieren Immunglobuline der IgG<sub>4</sub> Subklasse nicht das Komplementsystem über den klassischen Signalweg und haben daher ein möglicherweise kleineres Potential für die Immunaktivierung einschließlich der Immunogenität [23].

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

### **Präklinische und klinische Pharmakologie**

In einem Maus-Modell der Kollagen-induzierten Arthritis bewirkte die Behandlung mit einem anti-Maus IL-17 monoklonalen Antikörper eine Verbesserung in klinischen Scores, sowie einen Rückgang der synovialen Entzündung und der Knochenerosion [24].

In einer Phase 1 Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis wurde der Einfluss von Ixekizumab auf verschiedene molekulare und zelluläre Prozesse in psoriatischen Hautläsionen untersucht. Gegenüber Baseline fand sich bereits nach zweiwöchiger Behandlung mit Ixekizumab eine dosisabhängige Reduktion der Keratinozyten-Proliferation, der

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Epidermisdicke und der Zellhyperplasie sowie eine verringerte Infiltration der Dermis mit T-Zellen und dendritischen Zellen. Nach sechs Wochen Behandlung wurde bereits eine Normalisierung des Hautbildes beobachtet [21].

*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.*

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die auf vorherige Therapien mit DMARD unzureichend angesprochen haben oder gegenüber diesen eine Unverträglichkeit aufwiesen, stehen gemäß European League Against Rheumatism (EULAR)- und Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriasis Arthritis (GRAPPA)-Empfehlungen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung [25, 26].

Ergänzend zu den im Folgenden zusammengefassten Therapieoptionen im oben genannten Anwendungsgebiet ist in Modul 3, Abschnitt 3.2.1, der empfohlene Behandlungsalgorithmus nach EULAR bzw. GRAPPA für Patienten mit PsA ausführlich dargestellt.

Wenn initiale bzw. weiterführende Therapien mit nicht-steroidalen, anti-inflammatorischen Wirkstoffen (sogenannte NSAID), Glukokortikoiden und csDMARD ein nur unzureichendes Ansprechen zeigen bzw. Wirkverluste auftreten, stehen derzeit verschiedene bDMARD und ein zielgerichtetes tsDMARD (Apremilast) für die Behandlung der PsA zur Verfügung. Einige bDMARD und Apremilast sind auch in der Kombination mit (cs)DMARD, wie z.B. Methotrexat, zugelassen.

Im Folgenden werden die in Deutschland zugelassenen Therapien im oben genannten Anwendungsgebiet, einschließlich der in Kombination mit bDMARD und tsDMARD zugelassenen csDMARD, tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen

Wirkstoff (ATC-Code)	Pharmakologie	Art der Anwendung / Dosierung	Anwendungsgebiet (wörtliche Zitate aus den jeweiligen Fachinformationen)
<b>Biologische DMARD (bDMARD)</b>			
Adalimumab (L04AB04)	TNF- $\alpha$ -Inhibitor (humaner monoklonaler IgG1-Antikörper)	Subkutan. Alle 2 Wochen 40 mg.	Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben [27].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (ATC-Code)	Pharmakologie	Art der Anwendung / Dosierung	Anwendungsgebiet (wörtliche Zitate aus den jeweiligen Fachinformationen)
Certolizumab Pegol (L04AB05)	TNF- $\alpha$ -Inhibitor (humanisiertes Antikörper-Fab'- Fragment)	Subkutan. Alle 2 Wochen 200 mg; nach Bestätigung des klinischen Ansprechens kann alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle 4 Wochen erwogen werden. Methotrexat sollte soweit möglich während der Behandlung mit Certolizumab Pegol weiter verabreicht werden.	Certolizumab Pegol ist in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARD ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Certolizumab Pegol als Monotherapie verabreicht werden [28].
Etanercept (L04AB01)	TNF- $\alpha$ -Inhibitor (humanes TNF-Rezeptor-p75- Fc-Fusionsprotein)	Subkutan. Zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg.	Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist [29].
Golimumab (L04AB06)	TNF- $\alpha$ -Inhibitor (humaner monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper)	Subkutan. Einmal monatlich 50 mg.	Golimumab ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist [30].
Infliximab (L04AB02)	TNF- $\alpha$ -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.	Infliximab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist. Infliximab sollte verabreicht werden <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Methotrexat</li> <li>• oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist [31].</li> </ul>
Secukinumab (L04AC10)	IL-17A-Inhibitor (humaner monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper)	Subkutan. Für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder Patienten, die auf TNF $\alpha$ -Inhibitoren unzureichend ansprechen: Einmal monatlich 300 mg; initial einmal wöchentlich	Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist [32].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (ATC-Code)	Pharmakologie	Art der Anwendung / Dosierung	Anwendungsgebiet (wörtliche Zitate aus den jeweiligen Fachinformationen)
		300 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4.  Für alle anderen Patienten: Einmal monatlich 150 mg; initial einmal wöchentlich 150 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4.	
Ustekinumab (L04AC05)	IL-12/23-Inhibitor (humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper)	Subkutan.  Alle 12 Wochen 45 mg; Initialdosierung von 45 mg in Woche 0 und 4.	Ustekinumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht- biologische DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist [33].
<b>Zielgerichtetes synthetisches DMARD (tsDMARD)</b>			
Apremilast (L04AA32)	Phospho- diesterase 4- Inhibitor	Oral.  Zweimal täglich 30 mg; initiales Titrationsschema erforderlich.	Apremilast allein oder in Kombination mit DMARD ist indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [34].
<b>Konventionelle synthetische DMARD (csDMARD)</b>			
Leflunomid (L04AA13)	Inhibition der Dihydroorotat- dehydrogenase	Oral.  20 mg einmal täglich  Initial 100 mg einmal täglich über 3 Tage.	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum (DMARD) zur Behandlung von Erwachsenen mit: - aktiver PsA [35].
Methotrexat (L01BA01)	Folsäure-Analogon (u.a. Hemmung der Dihydrofolat- Reduktase)	Oral, subkutan, intramuskulär oder intravenös.  Initialdosis 7,5 mg einmal wöchentlich; Dosiserhöhung bis zu 20 mg/Woche gemäß klinischem Ansprechen.	Schwerste Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, und der PsA [36].
Natrium- aurothiomalat (M01CB01)	Unspezifisch (u.a. antimikrobiell)	Intramuskulär.  2 Injektionen pro Woche (1. bis 3. Injektion je 10 mg, 4. bis 6. Injektion 20 mg, ab der 7. Injektion entweder 2-mal pro Woche maximal je 50 mg oder einmal pro Woche maximal 100 mg	Arthritis psoriatica (PsA) [37].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (ATC-Code)	Pharmakologie	Art der Anwendung / Dosierung	Anwendungsgebiet (wörtliche Zitate aus den jeweiligen Fachinformationen)
<p>bDMARD: biological DMARD; csDMARD: conventional synthetic DMARD; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; IgG: Immunglobulin gamma; IL: Interleukin; NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF-<math>\alpha</math>: Tumornekrosefaktor alpha; tsDMARD: targeted synthetic DMARD.</p> <p>Listung der Arzneimittel ist in alphabetischer Reihenfolge.</p> <p>Auf die tabellarische Listung von NSAID (z.B. Diclofenac, Ibuprofen) und Glukokortikoiden (z.B. Methylprednisolon, Prednisolon) wird an dieser Stelle verzichtet. Als Begleittherapie können diese Arzneimittel je nach phänotypischer Ausprägung der PsA zusätzlich zu DMARD verabreicht werden.</p> <p>Gemäß GRAPPA- und EULAR-Empfehlungen können auch die csDMARD Sulfasalazin und Ciclosporin A für die Behandlung der PsA eingesetzt werden, beide Arzneimittel sind aber nicht in der Indikation zugelassen und daher nicht in der Tabelle aufgeführt [25, 26].</p>			

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

### Biologische DMARD

Biotechnologisch hergestellte Proteine, die gezielt für das Krankheitsgeschehen wichtige Strukturen inhibieren, stellen einen großen Fortschritt in der Therapie der PsA dar. Die derzeit in Deutschland zugelassenen Biologika sind entweder TNF- $\alpha$ - oder IL-Inhibitoren.

#### *Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab*

Die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab inhibieren einen zentralen Entzündungsweg neben der IL-17-Achse in der Pathogenese der PsA.

TNF- $\alpha$  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.

Die monoklonalen Antikörper Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab und Infliximab binden selektiv an TNF- $\alpha$  in seiner löslichen und in seiner membranständigen Form und neutralisieren somit das Zytokin [27, 28, 30, 31].

Etanercept ist ein artifizieller löslicher Rezeptor, der mit dem endogenen Rezeptor um die Bindung von TNF- $\alpha$  konkurriert [29].

#### *Secukinumab*

Secukinumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper, der wie Ixekizumab an IL-17A bindet [32]. Die Affinität von Secukinumab zu IL-17A beträgt  $K_D = \sim 200$  pM [38].

Immunglobuline der IgG1-Subklasse weisen generell ein Potenzial für die Komplementaktivierung auf [39].

***Ustekinumab***

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 $\kappa$ -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 IL kann von Ustekinumab nicht gebunden werden [33]. Die Signalgebung durch IL-23 ist Bedingung für die TH17-Zellen zur Ausschüttung von IL-17A und IL-17F [40, 41]. Ustekinumab greift in eine frühere Stufe der Entzündungskaskade als Ixekizumab und Secukinumab ein.

**Zielgerichtetes synthetisches DMARD*****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 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- $\alpha$ , 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 spezifische Rolle beim Krankheitsgeschehen noch nicht abschließend geklärt ist [34].

**Konventionelle synthetische DMARD*****Leflunomid***

Leflunomid weist immunsuppressive und antiphlogistische Eigenschaften auf. Des Weiteren hemmt der aktive Metabolit von Leflunomid, A771726, das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase. Hierdurch wird die Pyrimidin-Synthese inhibiert und in der Folge der Pyrimidin-Nachschub unterbunden, womit die antiproliferative Wirkung von Leflunomid erklärt werden kann. Aktivierte Lymphozyten haben bei klonaler Expansion einen stark erhöhten Pyrimidin-Bedarf, wobei Leflunomid diese klonale Expansion hemmt [35, 42].

***Methotrexat***

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 in der PsA ist nicht geklärt, möglicherweise ist dieser auf die anti-inflammatorischen bzw. immunsuppressiven Eigenschaften von Methotrexat zurückzuführen [36].

***Natriumaurothiomalat***

Goldsalze zeigen antimikrobielle Effekte und wirken immunomodulatorisch. Gold reichert sich z.B. in den Lysosomen von Makrophagen an, hemmt die proteolytische Spaltung von Proteinen und beeinträchtigt so die Antigen-Präsentation für die zugehörigen (antigenspezifischen) T-Zellen.

Es wird zudem vermutet, dass Goldsalze die TNF- $\alpha$ -Freisetzung hemmen und die Immunglobulinsynthese beeinflussen [37].

### **Zusammenfassung**

Ixekizumab ist ein humanisierter, monoklonaler anti-IL-17A IgG4 Antikörper zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die nicht ausreichend auf eine oder mehrere DMARD-Therapien angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben (Ixekizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat; Zulassungserweiterung zur Plaque-Psoriasis).

Ixekizumab inhibiert hochselektiv das für die Krankheitsprozesse mitverantwortliche, pro-inflammatorische IL-17A, ohne weitere immunologische Funktionen der T<sub>H17</sub>-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 Fc $\gamma$ -Rezeptoren I, IIa und IIIa.

Ixekizumab grenzt sich aufgrund seines zielgerichteten Wirkmechanismus von den csDMARD (Leflunomid, Methotrexat und Natriumaurothiomalat) und vom tsDMARD Apremilast ab, welche die Entzündungsprozesse eher unspezifisch hemmen.

Ixekizumab unterscheidet sich von den bDMARD Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab Pegol und Etanercept, welche als TNF- $\alpha$ -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.

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

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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>
Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 <sup>b</sup> )	Nein	18. Januar 2018	A
<p><sup>a</sup>Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p><sup>b</sup> Abschnitt 5.1: „Pharmakodynamische Eigenschaften: Psoriasis-Arthritis</p> <p>„Sicherheit und Wirksamkeit von Taltz wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei 780 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (<math>\geq 3</math> geschwollene und <math>\geq 3</math> druckschmerzempfindliche Gelenke) untersucht. Patienten dieser Studien hatten im Mittel seit 5,33 Jahren die Diagnose Psoriasis-Arthritis (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] Kriterien). Zu Studienbeginn hatten 94% der randomisierten Patienten auch Läsionen einer Plaque-Psoriasis oder eine dokumentierte Vorgeschichte von Plaque-Psoriasis. 12,1% der Patienten hatten eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Studienbeginn. Über 58,9% bzw. 22,3% der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wiesen zu Studienbeginn eine Enthesitis bzw. Daktylitis auf. Für beide Studien war der primäre Endpunkt das American College of Rheumatology (ACR) 20-Ansprechen bei Woche 24.</p> <p>In der Studie SPIRIT-P1 zu Psoriasis-Arthritis erhielten Patienten ohne vorherige biologische Therapie mit aktiver Psoriasis-Arthritis randomisiert subkutane Injektionen von Placebo, Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen (aktiver Kontrollreferenzarm), Taltz 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder Taltz 80 mg alle 4 Wochen (Q4W). Beide Taltz Behandlungen beinhalteten eine Initialdosis von 160 mg. 85,3% der Patienten dieser Studie erhielten im Vorfeld eine Behandlung mit <math>\geq 1</math> cDMARD. 53% der Patienten erhielten begleitend MTX in einer mittleren wöchentlichen Dosis von 15,8 mg. 67% dieser Patienten erhielten eine Dosis von <math>\geq 15</math> mg. Patienten aller Behandlungsgruppen mit einem unzureichenden Ansprechen in Woche 16 erhielten eine Rescue Therapy (Modifikation der Begleitmedikation). Patienten unter Taltz Q2W oder Q4W erhielten weiterhin Taltz nach dem ursprünglich zugewiesenen Dosierungsschema. In Woche 16 oder 24 wurden Patienten mit Adalimumab oder Placebo in Abhängigkeit von ihrem klinischen Ansprechen erneut 1:1 auf Taltz Q2W oder Q4W randomisiert.</p> <p>In der Studie SPIRIT-P2 zu Psoriasis-Arthritis wurden Patienten eingeschlossen, die im Vorfeld eine anti-TNF Therapie erhalten hatten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Intoleranz abgebrochen worden war (anti-TNF-IR Patienten). Die Patienten erhielten randomisiert subkutane Injektionen mit Placebo, Taltz 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder Taltz 80 mg alle 4 Wochen (Q4W). Beide Taltz Behandlungen beinhalteten eine Initialdosis von 160 mg. 56% bzw. 35% der Patienten hatten ein unzureichendes Ansprechen auf 1 TNF- bzw. 2 TNF-Inhibitoren. SPIRIT P2 untersuchte 363 Patienten, von denen 41% gleichzeitig eine mittlere Dosis von 16,1 mg MTX erhielten. 73,2% dieser Patienten erhielten eine MTX-Dosis von <math>\geq 15</math> mg. Patienten aller Behandlungsgruppen mit einem unzureichenden Ansprechen in Woche 16 erhielten eine Rescue Therapy (Modifikation der Begleitmedikation). Patienten unter Taltz Q2W oder Q4W erhielten weiterhin Taltz nach dem ursprünglich zugewiesenen Dosierungsschema. Basierend auf ihrem Ansprechen erhielten Placebo-Patienten 1:1 randomisiert Taltz Q2W oder Q4W.</p> <p><i>Zeichen und Symptome</i></p> <p>Die Behandlung mit Taltz führte zu einer signifikanten Verminderung der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo in Woche 24 [...].</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei Patienten mit bereits vorhandener Daktylitis oder Enthesitis führte die Behandlung mit Taltz Q4W zu einer Verbesserung in Woche 24 im Vergleich zu Placebo (Remission der Daktylitis bzw. Enthesitis: 78% vs. 24%;  $p < 0,001$  bzw. 39% vs. 21%;  $p < 0,01$ ).

In Woche 12 betrug bei Patienten mit einer Hautbeteiligung von  $\geq 3\%$  BSA das PASI 75-Ansprechen 67% (94/141) für diejenigen mit dem Q4W Dosierungsschema und 9% (12/134) für die Placebo-Patienten ( $p < 0,001$ ). Der Anteil an Patienten, die ein PASI 75-, PASI 90- oder PASI 100-Ansprechen in Woche 24 erreichten, war größer für Taltz Q4W im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,001$ ). Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zeigte das Taltz Q2W Dosierungsschema eine signifikant höhere Ansprechrate für PASI 75, PASI 90 und PASI 100 im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,001$ ) und einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber dem Q4W Dosierungsschema.

Die Ansprechraten auf Taltz waren bereits in Woche 1 für ACR 20, in Woche 4 für ACR 50 und in Woche 8 für ACR 70 signifikant höher im Vergleich zu Placebo, und das hielt bis zur Woche 24 an.

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 konnten vergleichbare Ansprechraten für ACR 20/50/70 bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beobachtet werden, unabhängig davon, ob eine gleichzeitige Behandlung mit cDMARDs, einschließlich MTX, stattfand oder nicht.

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 konnten Verbesserungen aller ACR Kriterien gezeigt werden, inklusive der Schmerzbewertung der Patienten. In Woche 24 war die Patientenzahl mit einem modifizierten Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-Ansprechen unter Taltz signifikant größer als unter Placebo.

In SPIRIT-P1 konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit bis Woche 52 erhalten blieb, gemessen anhand ACR 20/50/70-Ansprechraten, MDA, Remission der Enthesitis und Daktylitis und PASI 75/90/100-Ansprechraten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Taltz konnte unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsdauer, Gewicht, Hautbeteiligung, CRP und DAS28-CRP zu Studienbeginn, Begleittherapie mit Kortikosteroiden und vorangegangener Biologika-Therapie gezeigt werden. Taltz war wirksam bei Patienten, die Biologika-naiv waren, bereits mit Biologika behandelt worden waren und bei denen, die kein Ansprechen auf Biologika gezeigt hatten.

#### *Radiologisches Ansprechen*

In SPIRIT-P1 wurde die Hemmung der radiologischen Progression struktureller Schäden anhand der Veränderung des modifizierten total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten, dem Erosion Score (ES) und dem Joint Space Narrowing Score (JSN) in Woche 24 und 52 beurteilt und im Vergleich zum Ausgangswert angegeben. [...]

Eine Hemmung der radiologischen Progression struktureller Gelenkschäden durch Taltz wurde in Woche 24 nachgewiesen. Der Anteil an Patienten ohne radiologische Progression (definiert als Veränderung des mTSS-Ausgangswertes von  $\leq 0,5$ ) bis Woche 24 betrug 94,8% für Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ), 89,0% für Taltz Q4W ( $p < 0,026$ ), 95,8% für Adalimumab ( $p < 0,001$ ) verglichen mit 77,4% für Placebo. In Woche 52 betrug die mittlere Änderung des mTSS von Baseline 0,27 für Placebo/Taltz Q4W, 0,54 für Taltz Q4W/Taltz Q4W und 0,32 für Adalimumab/Taltz Q4W. Der Anteil an Patienten ohne radiologische Progression bis Woche 52 betrug 90,9% für Placebo/Taltz Q4W, 85,6% für Taltz Q4W/Taltz Q4W und 89,4% für Adalimumab/Taltz Q4W.

#### *Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 führte die Behandlung sowohl mit Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ) als auch mit Taltz Q4W ( $p < 0,001$ ) in Woche 24 zu einer signifikant verbesserten körperlichen Funktionsfähigkeit im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), und wurde in SPIRIT-P1 bis Woche 52 aufrechterhalten.

Patienten, die mit Taltz behandelt wurden, berichteten Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mithilfe des Physical Component Summary des Short Form 36 Health Survey (SF-36 PCS) Score gemessen wurde ( $p < 0,001$ ). Auch eine Verbesserung der Müdigkeit konnte im Fatigue Severity NRS Score ( $p < 0,001$ ) gezeigt werden.“

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen sind der Fachinformation von Ixekizumab entnommen [1].

### 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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	25. April 2016

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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 in Tabelle 2-5 dargestellten Angaben stammen aus der Fachinformation von Ixekizumab [1].

### 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 Anwendungsgebiet wurden außerdem den entsprechenden Fachinformationen des Fachinfo-Service® ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) 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: Januar 2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 6. Februar 2018].
2. Smolen, J. S., van der Heijde, D., Machold, K. P., Aletaha, D., Landewe, R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 3-5.
3. 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. *The Journal of investigative dermatology* 2011; 131(3): 677-87.
4. Chiricozzi, A., Krueger, J. G. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert opinion on investigational drugs* 2013; 22(8): 993-1005.
5. Miossec, P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD open* 2017; 3(1): e000284.
6. Durham, L. E., Kirkham, B. W., Taams, L. S. Contribution of the IL-17 Pathway to Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17(8): 55.
7. Kirkham, B. W., Kavanaugh, A., Reich, K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology* 2013; 141(2): 133-42.
8. Lee, Y. The role of interleukin-17 in bone metabolism and inflammatory skeletal diseases. *BMB reports* 2013; 46(10): 479-83.
9. Raychaudhuri, S. K., Saxena, A., Raychaudhuri, S. P. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34(6): 1019-23.

10. 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.
11. Gaffen, S. L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature reviews. Immunology* 2009; 9(8): 556-67.
12. Mease, P. J. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2015; 41(4): 723-38.
13. Gaffen, S. L., Kramer, J. M., Yu, J. J., Shen, F. The IL-17 cytokine family. *Vitamins and hormones* 2006; 74: 255-82.
14. Helliwell, P., Coates, L., Chandran, V., Gladman, D., de Wit, M. et al. Qualifying unmet needs and improving standards of care in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(12): 1759-66.
15. Lonnberg, A. S., Zachariae, C., Skov, L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology* 2014; 7: 251-9.
16. Jandus, C., Bioley, G., Rivals, J. P., Dudler, J., Speiser, D. et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(8): 2307-17.
17. Kagami, S., Rizzo, H. L., Lee, J. J., Koguchi, Y., Blauvelt, A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *The Journal of investigative dermatology* 2010; 130(5): 1373-83.
18. Leijten, E. F., van Kempen, T. S., Boes, M., Michels-van Amelsfort, J. M., Hijnen, D. et al. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2015; 67(10): 2673-8.
19. Menon, B., Gullick, N. J., Walter, G. J., Rajasekhar, M., Garrood, T. et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2014; 66(5): 1272-81.
20. Noordenbos, T., Yeremenko, N., Gofita, I., van de Sande, M., Tak, P. P. et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64(1): 99-109.

21. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012; 130(1): 145-54.e9.
22. 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. *Nature biotechnology* 2009; 27(8): 767-71.
23. Dyring-Andersen, B., Skov, L., Zachariae, C. Ixekizumab for treatment of psoriasis. *Expert review of clinical immunology* 2015; Early online: 1-8.
24. Eli Lilly and Company. Ixekizumab LY2439821 - Investigator's Brochure. 2015.
25. Coates, L. C., Kavanaugh, A., Mease, P. J., Soriano, E. R., Laura Acosta-Felquer, M. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2016; 68(5): 1060-71.
26. Gossec, L., Smolen, J. S., Ramiro, S., de Wit, M., Cutolo, M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3): 499-510.
27. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. [online]. Stand: April 2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
28. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. [online]. Stand: Januar 2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
29. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen. [online]. Stand: März 2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
30. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. [online]. Stand: Februar 2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].

31. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [online]. Stand: Juni 2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
32. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. [online]. Stand: August 2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
33. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung, STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [online]. Stand: März 2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
34. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® Filmtabletten. [online]. Stand: Dezember 2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
35. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten. [online]. Stand: Juni 2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
36. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung. [online]. Stand: April 2015. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
37. Takeda GmbH. Fachinformation Tauredon® 10/20/50 mg. [online]. Stand: November 2012. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 3. Dezember 2017].
38. Center For Drug Evaluation And Research. Office Director Memo - Cosentyx. [online]. Stand: 2015. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125504Orig1s000ODMemo.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125504Orig1s000ODMemo.pdf) [Zugriff: 9. November 2017].
39. 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. *The Journal of biological chemistry* 2014; 289(30): 20740-56.
40. Chen, Z., Tato, C. M., Muul, L., Laurence, A., O'Shea, J. J. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis and rheumatism* 2007; 56(9): 2936-46.

41. 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. *Nature immunology* 2007; 8(9): 950-7.

42. Breedveld, F. C., Dayer, J. M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(11): 841-9.