

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Risankizumab (Skyrizi<sup>TM</sup>)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.05.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<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 .....	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	23
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	23

**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 verfügbare Arzneimittel zur systemischen Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei erwachsenen Patienten .....	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	22
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	23

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Wirkmechanismus Risankizumab.....	7
Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus der chronischen Psoriasis nach S3-Leitlinie .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic acid)
Fc	Fragment crystallizable
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IL-12R	Interleukin-12-Rezeptor
IL-17R	Interleukin-17-Rezeptor
IL-17RA	Interleukin-17A-Rezeptor
IL-23R	Interleukin-23-Rezeptor
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger RNA)
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A Licht
PZN	Pharmazentralnummer
Th1-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 1
Th17-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 17
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>	Risankizumab
<b>Handelsname:</b>	Skyrizi™
<b>ATC-Code:</b>	noch nicht vergeben

*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
15373617	EU/1/19/1361/001	75 mg	2 Fertigspritzen

### 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.*

Risankizumab (Skyrizi<sup>TM</sup>) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Falls nicht anders angegeben, wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit statt Plaque-Psoriasis oder Psoriasis vulgaris, welche als Synonyme anzusehen sind, der Begriff Psoriasis verwendet.

#### Charakterisierung der Interleukin (IL)-23-vermittelten Signalübertragung

Bei Risankizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen anti-Immunoglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugerzelllinie hergestellt wird und spezifisch und mit hoher Affinität das Zytokin IL-23 bindet (1).

IL-23 ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist. IL-23 trägt zur Differenzierung, Reifung und Aktivierung der T-Helferzellen vom Typ 17 (Th17-Zellen) bei, die bei entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis eine Schlüsselrolle spielen (2-4). Zu Beginn der Entzündungskaskade werden dendritische Zellen durch den Tumornekrosefaktor (TNF) aktiviert, welche daraufhin IL-12 und IL-23 produzieren und sekretieren, was im Fall von IL-23 zur Aktivierung von Th17-Zellen und im Fall von IL-12 zur Aktivierung von T-Helferzellen vom Typ 1 (Th1-Zellen) führt (5). Die durch IL-23 aktivierten Th17-Zellen schütten dann u. a. die proinflammatorischen Zytokine TNF, IL-17A und IL-17F aus. Diese Zytokine wiederum stimulieren die Proliferation von Keratinozyten und deren Ausschüttung von Chemokinen, was zur Rekrutierung weiterer an der Entzündung beteiligter Zelltypen führt, die nun ihrerseits inflammatorische Zytokine sezernieren und damit die Proliferation der Keratinozyten stimulieren. Dies führt zu einer lokalen Amplifikation und anhaltenden chronischen Entzündungsreaktion (3, 4, 6).

Bei IL-23 handelt es sich um ein Heterodimer bestehend aus der IL-23-spezifischen Untereinheit p19 und p40, letztere findet sich auch im Zytokin IL-12 (3). Bei Psoriasis-Patienten sind die Level beider IL-23-Untereinheiten in den psoriatischen Hautläsionen im Vergleich zu nicht betroffener Haut erhöht (3, 7, 8). Diese vermehrte Anreicherung unterstreicht die Schlüsselrolle von IL-23 in der Entstehung der Psoriasis. Risankizumab

bindet spezifisch an die p19-Untereinheit von IL-23 und verhindert somit die Bindung an den Rezeptorkomplex (siehe Abbildung 1) (9, 10). Folglich wird die durch IL-23 vermittelte Signalkaskade und die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine inhibiert und so die Entzündungsreaktion unterbrochen.

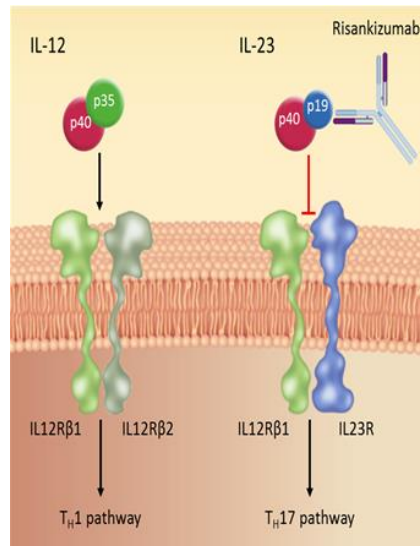


Abbildung 1: Wirkmechanismus Risankizumab

Der anti-IL-23-Antikörper Risankizumab bindet spezifisch an die p19-Untereinheit des IL-23 und verhindert somit die Bindung an den Rezeptorkomplex bestehend aus IL-12Rβ1 und IL-23R. Die durch die Stimulation von Th17-Zellen ausgelöste Signalkaskade wird somit nicht angestoßen.

Abkürzungen: IL: Interleukin; IL-12R: Interleukin-12-Rezeptor; IL-23R: Interleukin-23-Rezeptor; Th17-Zellen: T-Helferzellen vom Typ 17

Quelle: Modifiziert nach (9-11).

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

### Aufbau und Eigenschaften von Risankizumab

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti-IgG1-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität die p19-Untereinheit des Zytokins IL-23 bindet (1). Risankizumab besteht aus zwei glykosylierten schweren Ketten und zwei leichten Ketten. Die variable Region weist zwei Bindungsstellen für die p19-Untereinheit von IL-23 auf. Die konstante Region wurde durch Mutationen modifiziert, um die Bindung an Fragment crystallizable (Fc) gamma-Rezeptoren zu reduzieren, während die schweren Ketten durch Modifikationen einzelner Aminosäuren verändert wurden, um eine potenzielle Heterogenität der Ladung zu reduzieren (10). Dies kann unerwünschte immunologische Reaktionen vermeiden.

### Entwicklung von Risankizumab

Um einen anti-IL-23-Antikörper zu generieren, wurden zunächst Mäuse mit rekombinantem IL-23, bestehend aus einer murinen p40- und einer humanen p19-Untereinheit, immunisiert,



was die Produktion von humanen anti-IL-23p19-spezifischen Antikörpern initiierte. Anschließend wurden die Antikörper humanisiert, um eine Immunreaktion in Menschen auf die in Mauszellen generierten Antikörper zu reduzieren. Antikörperkandidaten wurden u. a. nach Bindungsaffinität und -selektivität für IL-23p19 und funktionaler Unterdrückung der IL-23-induzierten Reaktionen im Mausmodell ausgewählt (10).

### ***Molekularbiologische Eigenschaften und klinische Phase-I-Studie***

Die hohe Affinität und Selektivität von Risankizumab für IL-23 zeigt sich mittels selektiver Bindung an IL-23, nicht aber an IL-12. Somit inhibiert Risankizumab nicht den durch IL-12 ausgelösten Signalweg. Durch die hohe Affinität zu seinem Substrat verhindert der Antikörper jedoch die Bindung von IL-23 an den Rezeptor, was wiederum den Anstoß der IL-23-vermittelten Signalkaskade verhindert (10).

Die funktionale Hemmung IL-23-induzierter IL-17-Produktion konnte in Milzzellen der Maus nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde mit Hilfe eines Mausmodells gezeigt, dass die durch IL-23 ausgelöste Entzündungsreaktion der Haut durch Risankizumab unterdrückt wird. Hierfür wurde rekombinantes, humanes IL-23 in die Haut eines Mausohrs injiziert, was in Hautentzündungen resultierte. Diese konnten durch die Behandlung mit Risankizumab signifikant vermindert und die Zytokinproduktion reduziert werden (10).

Psoriasis-Patienten weisen erhöhte IL-23-Spiegel in den betroffenen Läsionen auf. Auch andere am Signalweg beteiligte Zytokine wie z. B. TNF und IL-17 oder deren Rezeptoren finden sich vermehrt in den betroffenen Hautregionen der Patienten. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-I-Dosisfindungsstudie mit 39 Patienten wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab untersucht. Die Halbwertszeit nach einmaliger intravenöser Gabe von Risankizumab betrug dabei 20 – 28 Tage. Nach einer subkutanen Gabe wurde die maximale Exposition nach vier bis zehn Tagen erreicht, wobei sich die Bioverfügbarkeit auf 59 % belief (12). Diese Studie bestätigte, dass die Behandlung von Psoriasis-Patienten mit Risankizumab gut verträglich und wirksam ist. Die größte Wirkung wurde hier ab einer Dosis von 0,25 mg/kg Risankizumab erreicht. In zwei Patienten konnten Anti-Drug-Antikörper nachgewiesen werden; allerdings beeinflusste dies nicht die Wirkung oder rief Überempfindlichkeitsreaktionen hervor. Außerdem resultierte die Therapie in einer reduzierten Expression krankheitsassoziiierter Gene. Die Expressionsprofile der psoriatischen Haut entsprechen demzufolge nach Risankizumab-Behandlung annähernd denen gesunder Haut (12). Dies bestätigt den Wirkmechanismus von Risankizumab. Ferner konnte gezeigt werden, dass sowohl die subkutane als auch die intravenöse Injektion gut verträglich und wirksam sind. So ließ sich bereits nach zwei Wochen eine klinische Verbesserung der Psoriasis feststellen (12).

*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 für mittelschwere bis schwere Psoriasis zugelassene Arzneimittel**

Die Informationen der folgenden Abschnitte beruhen auf Angaben der aktuellen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, den jeweiligen Fachinformationen und Review-Artikeln.

Für die Indikation der Psoriasis stehen in Deutschland neben topischen Therapien und Phototherapien auch verschiedene systemische Therapien zur Verfügung. Je nach Schweregrad der Psoriasis werden unterschiedliche Therapieoptionen angewendet. Während bei der leichten Form auf eine topische Behandlung zurückgegriffen wird, sind bei den mittelschweren bis schweren Formen Phototherapien bzw. systemische Therapien angezeigt. Gegebenenfalls kann unterstützend zur systemischen Therapie auch eine Photo- oder topische Therapie eingesetzt werden (13). Basistherapeutika (wirkstofffreie Salbengrundlagen oder topische Zubereitungen von Harnstoff und Salicylsäure) sind bei allen akuten Schweregraden begleitend anzuwenden (13).

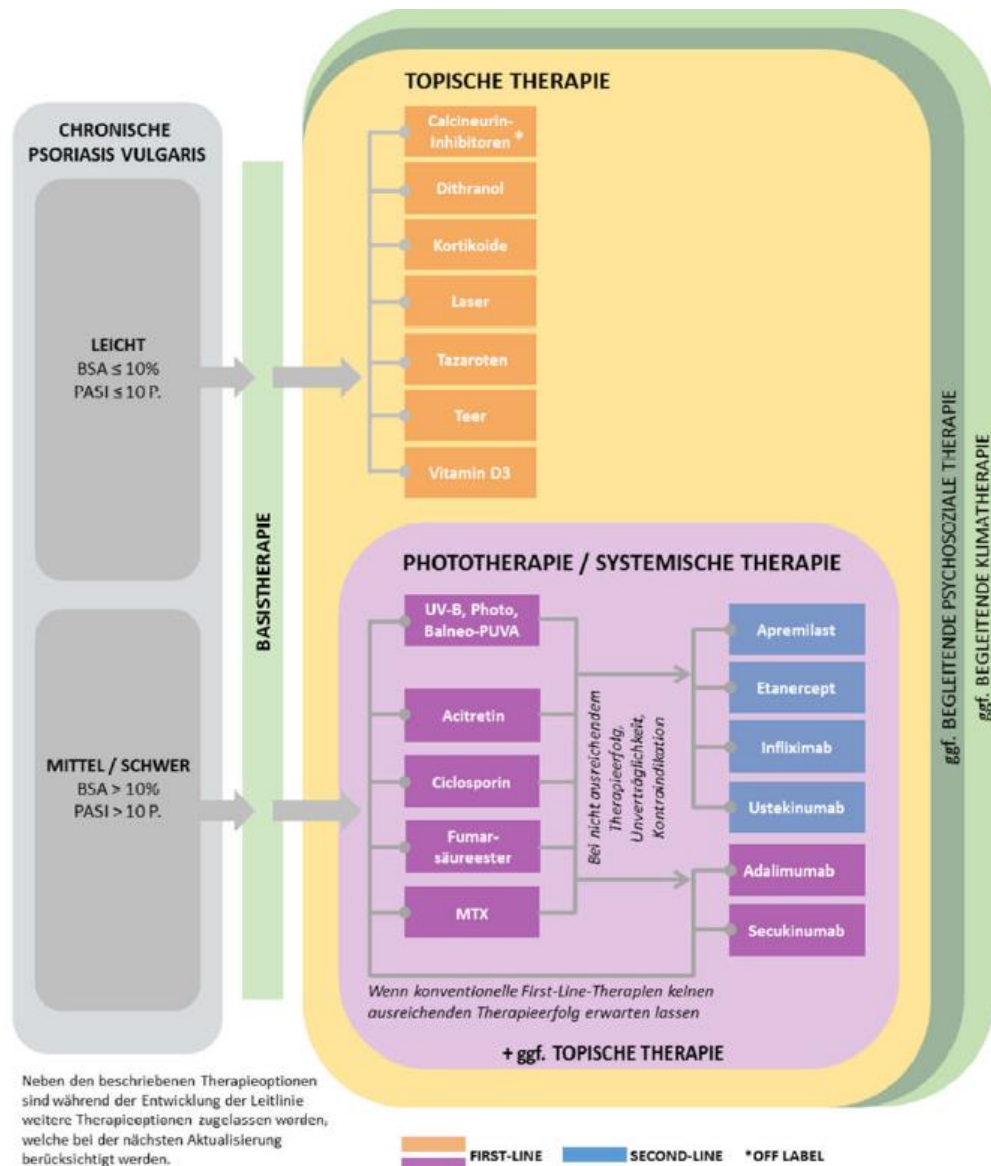


Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus der chronischen Psoriasis nach S3-Leitlinie

BSA: Body Surface Area; MTX: Methotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A; UV: Ultraviolett

Quelle: (13)

### Topische Therapie

Die topische Anwendung verschiedener Arzneimittel stellt laut S3-Leitlinie die Therapie der Wahl bei leichten Formen der Psoriasis dar. Da aber keine ausreichend kontrollierten klinischen Studien vorliegen, um die Wirksamkeit dieser Präparate zu bestätigen und topische Therapien auch nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung sind, wird hier nicht näher auf diese Therapien eingegangen (13).

### Phototherapie

Gegebenenfalls von topischen Therapien begleitet, stehen Phototherapien zur Erstlinientherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis zur Verfügung. Hierfür wird

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Licht verschiedener Spektren im Ultraviolett (UV)-A- oder UV-B-Wellenlängenbereich eingesetzt. UV-A-Strahlung kann in Kombination mit photosensibilisierenden Psoralenen (Psoralen und UV-A [PUVA]) entweder systemisch als Photochemotherapie oder lokal – als Bade- bzw. Creme-PUVA – angewendet werden. Methoxsalen ist jedoch in Deutschland außer Vertrieb gesetzt worden und daher nicht mehr als Therapie für Psoriasis-Patienten verfügbar. Während bei der Photochemotherapie UV-A-Licht (315-400 nm) verwendet wird, kann der Einsatz von UV-B-Licht entweder als breites Spektrum (290-320 nm) oder Schmalspektrum-UV-B-Therapie (311 nm) erfolgen (14, 15).

### Systemische Therapie

Systemische Therapien werden in konventionelle und biologische Therapien eingeteilt, während die Photochemotherapie eine Sonderrolle bei den systemischen Therapien einnimmt. Somit gelten Patienten, die bereits mit einer Photochemotherapie behandelt wurden, nicht mehr als systemtherapienaive Patienten (16). Für die Erstlinientherapie der mittelschweren und schweren Psoriasis empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie, neben phototherapeutischen und photochemotherapeutischen Verfahren, die Anwendung der konventionellen Systemtherapeutika Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat. Die Biologika Secukinumab und Adalimumab sind zwar zur Erstlinientherapie zugelassen, werden aber gemäß Leitlinie nur empfohlen, wenn konventionelle systemische Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen. Generell zugelassen zur Erstlinientherapie der Psoriasis sind, abgesehen von Risankizumab, die Biologika Certolizumab pegol, Ixekizumab, Secukinumab, Adalimumab, Brodalumab, Guselkumab und Tildrakizumab (17-23). Hingegen sind Apremilast sowie die Biologika Etanercept, Infliximab und Ustekinumab nur für Patienten zugelassen, die auf eine andere systemische Therapie nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die Patienten diese nicht vertragen haben (24-27).

Im Folgenden werden die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis tabellarisch dargestellt (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: In Deutschland verfügbare Arzneimittel zur systemischen Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei erwachsenen Patienten

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Art der Anwendung/ Dosierung	Anwendungsgebiet in der Psoriasis (laut jeweiliger Fachinformation)
<b>Konventionelle systemische Therapien</b>			
Ciclosporin	Calcineurin-Inhibitor	Oral; Initialdosis 2,5 mg/kg/Tag <sup>1</sup> ; tritt nach 1 Monat noch kein ausreichendes Ansprechen ein, kann allmählich bis auf die maximale Tagesdosis von 5 mg/kg/Tag gesteigert werden.	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist (28, 29).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Art der Anwendung/ Dosierung	Anwendungsgebiet in der Psoriasis (laut jeweiliger Fachinformation)
Methotrexat	Folsäure-Antagonist (Dihydrofolatreduktase- Inhibitor)	Oral, subkutan, intramuskulär oder intravenös; einmalige parenterale Initialdosis von 2,5-5 mg zur Abschätzung der Toxizität; dann 7,5 mg einmal wöchentlich <sup>2</sup> ; schrittweise Dosiserhöhung bis maximal 30 mg/Woche. Nach Erreichen des Therapieziels sollte auf die niedrigste mögliche, wirksame Dosis reduziert werden.	Behandlung schwerer Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (30, 31).
Fumarsäureester	Fumarsäureester (Dimethylfumarat)	Oral; einschleichende Dosierung mit Initialpräparat über 3 Wochen; danach einschleichende Dosierung über bis zu 6 Wochen bis maximal 3 x 2 Tabletten täglich. Nach Therapieerfolg sollte individuell auf die erforderliche Erhaltungsdosis reduziert werden.	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist (32).
Acitretin (Retinoide)	Synthetisches, aromatisches Analogon der Retinsäure	Oral; Initialdosis 25 oder 30 mg pro Tag über 2 - 4 Wochen; bei Bedarf Steigerung auf maximal 75 mg pro Tag.  Die Dosierung muss individuell für jeden Patienten, nach Erscheinungsbild der Erkrankung und Verträglichkeit angepasst werden.	Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis; Psoriasis pustulosa an Händen und Füßen (33).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Art der Anwendung/ Dosierung	Anwendungsgebiet in der Psoriasis (laut jeweiliger Fachinformation)
<b>Sonstige systemische Therapien</b>			
Apremilast	Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor	Oral; einschleichende Dosierung beginnend mit 10 mg pro Tag bis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 30 mg nach 6 Tagen.	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 (26).
<b>Systemische Therapien – Biologika</b>			
Adalimumab	TNF-Inhibitor (humaner monoklonaler anti-IgG1-Antikörper)	Subkutan; Induktionsdosis 80 mg; alle 2 Wochen 40 mg beginnend eine Woche nach Induktionsdosis. Nach 16 Wochen kann bei Nicht- ansprechen auf 40 mg wöchentlich oder 80 mg jede zweite Woche erhöht werden.	Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (22).
Infliximab	TNF-Inhibitor (chimärer human- muriner monoklonaler anti-IgG1-Antikörper)	Intravenös; Initialdosis 5 mg/kg, Woche 2 und 6 Infusionen mit 5 mg/kg, danach alle 8 Wochen 5 mg/kg.	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 (27).
Etanercept	TNF-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 UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (25, 34-36).
Certolizumab pegol	TNF-Inhibitor	Subkutan; Initialdosis 400 mg (verabreicht in 2 Injektionen zu Je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4.	Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Art der Anwendung/ Dosierung	Anwendungsgebiet in der Psoriasis (laut jeweiliger Fachinformation)
		Erhaltungsdosis 200 mg alle 2 Wochen. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen kann eine Dosis von 400 mg alle 2 Wochen erwogen werden.	(20).
Ustekinumab	IL-12/23-Inhibitor (humaner monoklonaler anti-IgG1-Antikörper)	Subkutan; Initialdosis: 45 mg (bei Patienten mit einem Körpergewicht >100 kg 90 mg), nach 4 Wochen 45 mg, danach alle 12 Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht >100 kg zeigte sich eine 45 mg Dosis als wirksam, wobei bei 90 mg eine verbesserte Wirksamkeit beobachtet wurde.	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (24).
Secukinumab	IL-17A-Inhibitor (humaner monoklonaler anti-IgG1-Antikörper)	Subkutan; Initialphase mit wöchentlichen Startdosen von 300 mg über 4 Wochen, anschließend monatliche Erhaltungsdosen von 300 mg.	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (23).
Ixekizumab	IL-17A-Inhibitor (humaner monoklonaler anti-IgG4-Antikörper)	Subkutan; Induktionsdosis 160 mg in Woche 0; 80 mg in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12. Erhaltungsdosis: alle 4 Wochen 80 mg.	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (18).
Brodalumab	IL-17RA-Inhibitor (humaner monoklonaler anti-IgG2-Antikörper)	Subkutan.; Induktionsdosis 210 mg in Woche 0,1 und 2, anschließend 210 mg alle 2 Wochen.	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (19)
Guselkumab	IL-23-Inhibitor (humaner monoklonaler anti-IgG1-Antikörper)	Subkutan; Induktionsdosis 100 mg in Woche 0 und 4, anschließend 100 mg als Erhaltungsdosis alle 8 Wochen.	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (17).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Art der Anwendung/ Dosierung	Anwendungsgebiet in der Psoriasis (laut jeweiliger Fachinformation)
Tildrakizumab	IL-23-Inhibitor (humaner monoklonaler anti-IgG1/ $\kappa$ -Antikörper)	Subkutan; 100 mg in Woche 0 und 4, anschließend 100 mg alle 12 Wochen. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen (z. B. hohe Krankheitslast, Körpergewicht $\geq$ 90 kg) könnten 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen.	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (21).

<sup>1</sup> In der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft wird eine Initialdosis von 2,5 - 3 (max. 5) mg/kg/Tag empfohlen. Entweder kann eine Intervalltherapie von 8 – 16 Wochen mit Dosisreduktion (z. B. 0,5 mg/kg alle 14 Tage) am Ende der Induktionstherapie oder eine kontinuierliche Langzeittherapie mit Dosisreduktion nach Woche 12 (bei Rückfall Dosiserhöhung um 50 mg) erfolgen (13).

<sup>2</sup> In der S3-Leitlinie beträgt die empfohlene Initialdosis 15 mg pro Woche und die Erhaltungsdosis 5 - 20 mg pro Woche – abhängig von der Wirkung. Die Verabreichung sollte vorzugsweise parenteral erfolgen (13).

Abkürzungen: Fc: Fragment crystallizable; IgG: Immunglobulin G; IL: Interleukin; PDE4: Phosphodiesterase 4; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A; TNF: Tumornekrosefaktor

Nachfolgend werden die Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 dargestellten Arzneimittel erläutert und mit dem Wirkmechanismus von Risankizumab verglichen.

### Systemische Therapie - Konventionelle systemische Therapien

#### *Ciclosporin*

Ciclosporin ist indiziert zur Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist (28, 29).

Bei Ciclosporin handelt es sich um ein Immunsuppressivum, das durch die Inhibierung der Calcineurin-Phosphatase die Dephosphorylierung des Transkriptionsfaktors Nuclear factor of activated T-cells verhindert (37). Dadurch wird die Expression und Aktivierung von IL-1, -2, -4, -8, TNF und Interferon- $\gamma$ , die Aktivierung von T-Zellen und der nachfolgende Entzündungsmechanismus gehemmt (38).

Eine Langzeittherapie sollte wegen erhöhter Lymphom- und Malignomrisiken nur in Ausnahmefällen erwogen werden (13, 28, 29).

#### *Methotrexat*

Methotrexat wird angewendet zur Behandlung schwerer Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. (30, 31).

Der Wirkmechanismus von Methotrexat als Folsäure-Antagonist beruht auf der kompetitiven Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase, was die Synthese von Nukleinsäuren



inhibiert. Allerdings ist bisher noch unklar, ob die Wirksamkeit bei der Behandlung der Psoriasis auf eine antiinflammatorische oder immunsuppressive Wirkung zurückzuführen ist (30, 31).

### ***Fumarsäureester***

Fumarsäureester sind in Deutschland zugelassen zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist (32).

Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht vollständig geklärt; es wird angenommen, dass unter der Behandlung mit Fumarsäureestern die Proliferation der Keratinozyten gehemmt und die Sekretion antiinflammatorischer Interleukine wie IL-4, IL-5 oder IL-10 erhöht wird. Außerdem wird eine Infiltration der Haut mit Granulozyten und T-Helferzellen vermindert und Hyperkeratose reduziert (32).

### ***Acitretin (Retinoide)***

Acitretin ist in Deutschland zugelassen für großflächige und schwere therapierefraktäre Formen der Psoriasis (33).

Acitretin gehört zur Gruppe der synthetischen Retinoide, Derivaten von Vitamin A. Diese haben einen positiven Einfluss auf die Hyperkeratose der Haut. So wurde in klinischen Studien gezeigt, dass bei Psoriasis-Patienten durch die Behandlung mit Acitretin die Proliferation und Differenzierung der Epidermiszellen normalisiert und die Hyperkeratose reduziert wird. Allerdings ist der genaue Wirkmechanismus von Acitretin bisher unbekannt. Frauen im gebärfähigen Alter sollten wegen des hohen teratogenen Risikos auf eine andere Therapie ausweichen (13, 33).

## **Systemische Therapie – sonstige systemische Therapien**

### ***Apremilast***

Apremilast 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 PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (26).

Bei Apremilast handelt es sich um einen Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor. PDE4 ist spezifisch für zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) und wird vermehrt in an Entzündungsreaktionen beteiligten Zellen exprimiert. Durch die Inhibierung von PDE4 steigen die intrazellulären cAMP-Spiegel, was zu veränderter Expression von TNF, IL-23, IL-17, IL-10 und anderer Zytokine führt. Dadurch wird die Entzündungsreaktion runterreguliert. Klinische Studien in Psoriasis-Patienten berichten eine reduzierte Expression proinflammatorischer Gene sowie eine reduzierte Epidermisdicke der betroffenen Haut und eine verminderte Infiltration der Entzündungszellen nach der Behandlung mit Apremilast (26).

## **Systemische Therapie - Biologika**

Der Einsatz zielgerichteter biotechnologisch hergestellter Arzneimittel, so genannter Biologika, verbesserte durch die erhöhte Spezifität erheblich die Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit. So spielt neben der Anwendung konventioneller systemischer Therapien immer mehr die Behandlung mit Biologika, die selektiv einzelne Komponenten der fehlgeleiteten Entzündungsreaktion bei Psoriasis inhibieren, eine wichtige Rolle bei der Behandlung der Psoriasis (6, 9, 39). Die in der Therapie der Psoriasis eingesetzten Biologika hemmen spezifisch die vier verschiedenen Zytokine TNF, IL-12, IL-17 und IL-23 (17-19, 22-24, 27, 34, 36).

### ***TNF-Inhibitoren***

In Deutschland sind derzeit TNF-Inhibitoren mit den Wirkstoffen Etanercept, Infliximab, Adalimumab und Certolizumab pegol zugelassen (20, 22, 27, 34, 36). TNF ist ein proinflammatorisches Zytokin und nimmt eine Schlüsselrolle in der Entstehung der Psoriasis ein. Es wird vermutet, dass es die Produktion und Sekretion von IL-23 in dendritischen Zellen induziert, was zur Stimulation von Th17-Zellen führt (40). Diese schütten dann u. a. vermehrt IL-17 und TNF aus (41). Diese wiederum stimulieren die Hyperproliferation der Keratinozyten und deren Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen, was zur Rekrutierung weiterer inflammatorischer Zellen zur Psoriasis-Läsion führt. Verschiedene Zelltypen wie z. B. dendritische Zellen, aktivierte T-Zellen, Makrophagen, Langerhanszellen oder Keratinozyten sekretieren TNF, was zu erhöhten TNF-Spiegeln in psoriatischen Läsionen führt (41).

#### ***Adalimumab***

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. Zusätzlich ist Adalimumab zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von vier Jahren) zugelassen, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind (22).

Bei Adalimumab handelt es sich um einen rekombinanten, vollhumanen, monoklonalen Antikörper. Er inhibiert spezifisch TNF, indem er die Interaktion mit den TNF-Rezeptoren p55 und p75 unterbindet (22, 42).

#### ***Infliximab***

Infliximab wird angewendet 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 (27).

Infliximab ist ein chimärer human-muriner monoklonaler Antikörper, der spezifisch TNF bindet und inhibiert. Es bindet sowohl die lösliche als auch membranständige Formen von TNF. Klinische Studien zeigen, dass Psoriasis-Patienten, die mit Infliximab behandelt

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

werden, eine verringerte epidermale Entzündung sowie eine normalisierte Keratinozytendifferenzierung aufweisen (27). Da es sich bei Infliximab um einen chimären human-murinen Antikörper handelt, wird vermutet, dass vermehrt immunogene Reaktionen wie die Produktion von Anti-Drug-Antikörpern oder Infusionsreaktionen auftreten. Tatsächlich werden bei 3 - 23 % der Patienten (meist sofortige) Infusionsreaktionen beobachtet (42).

*Etanercept*

Etanercept wird eingesetzt zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. Außerdem dient es der Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von sechs Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen (25, 34-36).

Etanercept ist ein lösliches Rezeptordimer, das selektiv die Bindung von TNF an die zelleigenen Rezeptoren inhibiert. Als dimeres Molekül kann es zwei TNF-Moleküle binden, und konkurriert so um die Bindung an den Rezeptor (42). Dadurch wird die biologische Funktion von TNF neutralisiert und die in Psoriasis-Patienten durch TNF ausgelöste Signalkaskade unterbrochen (34, 36).

*Certolizumab pegol*

Certolizumab pegol ist zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen indiziert, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind (20).

Certolizumab pegol ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen TNF $\alpha$ . Certolizumab pegol verfügt über eine hohe Affinität für humanen TNF und bindet mit einer Dissoziationskonstante (KD-Wert) von 90 pM. Da es keine Fc-Region enthält, wie sie normalerweise in einem vollständigen Antikörper vorhanden ist, bewirkt Certolizumab pegol in vitro daher weder Komplementfixierung noch eine antikörperabhängige zellvermittelte Zelltoxizität (20). Die PEGylierung erhöht die Halbwertszeit von Certolizumab pegol auf 14 Tage (43).

***IL-12/23-Inhibitoren****Ustekinumab*

Ustekinumab ist 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. Des Weiteren ist Ustekinumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren indiziert, die unzureichend auf andere systemische Therapien oder Phototherapien angesprochen oder sie nicht vertragen haben (24).

Bei Ustekinumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, der die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 bindet und inhibiert. IL-12 und IL-23 werden von aktivierten dendritischen Zellen gleich zu Beginn der Entzündungsreaktion ausgeschüttet (5). Durch die Bindung von Ustekinumab an IL-12/IL-23 können die zugehörigen Rezeptoren nicht gebunden werden und der Th1- und Th17-Signalweg werden gehemmt (5, 24).

### ***IL-17-Inhibitoren***

Nach der Aktivierung von Th17-Zellen durch IL-23 schütten diese Effektorzytokine wie z.B. IL-17A, IL-17F oder IL-22 aus. Neben Th17-Zellen sezernieren aber auch andere Zelltypen wie Mastzellen oder Neutrophile IL-17 (44). In psoriatischen Läsionen finden sich im Vergleich zu nicht betroffener Haut erhöhte IL-17-mRNA-Level, die auch mit der Schwere der Krankheit korrelieren (44).

Die biologische Funktion von IL-17 beruht auf der Bindung des zuständigen Interleukin-17-Rezeptors (IL-17R), der sich vor allem auf der Oberfläche von Keratinozyten findet. In Psoriasis-Patienten wird dann durch die Bindung von IL-17A an IL-17R die Hyperproliferation der Keratinozyten und erhöhte Expression von Chemokinen ausgelöst und so die Entzündungsreaktion weiter verstärkt (44).

#### *Secukinumab*

Secukinumab ist ein vollhumaner, rekombinanter Antikörper gegen IL-17A und angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (23).

Durch die Bindung von IL-17A inhibiert Secukinumab selektiv dieses Zytokin, indem es dessen Bindung an den Rezeptor verhindert und somit die folgende Signalkaskade unterbricht.

#### *Ixekizumab*

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (18).

Ixekizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der wie Secukinumab selektiv IL-17A bindet und neutralisiert.

#### *Brodalumab*

Brodalumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

Brodalumab ist ein vollhumaner, rekombinanter, monoklonaler Antikörper, der die durch IL-17 getriggerte Signalkaskade unterbricht, allerdings beruht die Wirkung auf der selektiven und hochaffinen Bindung des IL-17A-Rezeptors (IL-17RA) (19). Die IL-17-Familie besteht aus sechs Mitgliedern (A–F), wovon IL-17A, IL-17E und IL-17F an IL-17RA binden und somit deren biologische Aktivität durch Brodalumab gehemmt wird (45).

## ***IL-23-Inhibitoren***

### *Guselkumab*

Guselkumab wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Bei Guselkumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen IL-23-Inhibitor. Durch die Bindung von Guselkumab an IL-23 wird dessen Bindung an den Rezeptor verhindert, wodurch die folgende Signalkaskade unterbrochen wird (17).

### *Tildrakizumab*

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

Tildrakizumab ist ein humanisierter, monoklonaler IgG1/ $\kappa$ -Antikörper, der spezifisch an die p19-Protein-Untereinheit des Zytokins IL-23 bindet, ohne an IL-12 zu binden und dessen Interaktion mit dem IL-23-Rezeptor hemmt. Dadurch hemmt Tildrakizumab die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine (21).

## **Abgrenzung von Risankizumab zu den anderen zugelassenen Arzneimitteln**

Risankizumab ist ein humanisierter, anti-IL-23-Antikörper (und somit ein IL-23-Inhibitor) zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Anders als Risankizumab sind Apremilast sowie die Biologika 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.

Im Vergleich zu der von den konventionellen systemischen Therapien und Apremilast vermittelten eher unspezifischen Hemmung der Entzündungsreaktionen, inhibiert Risankizumab spezifisch IL-23, welches eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der Psoriasis einnimmt. Allgemein verbesserte der Einsatz zielgerichteter Biologika erheblich die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis (6, 9, 39).

TNF-Inhibitoren greifen gleich zu Anfang der Entzündungsreaktion in die Entstehung der Psoriasis ein. Da TNF von vielen verschiedenen Zelltypen wie Keratinozyten, dendritischen Zellen oder T-Zellen synthetisiert wird, greifen TNF-Inhibitoren, obwohl sie spezifisch TNF neutralisieren, an verschiedenen Ebenen der Kaskade an (5, 42). Mit Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol oder Infliximab stehen einige TNF-Inhibitoren zur Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis zur Verfügung (20, 22, 27, 34, 36). Die Strukturen der Präparate unterscheiden sich allerdings, was zu unterschiedlicher Wirksamkeit

und dem Auftreten unterschiedlicher unerwünschter Ereignisse führt. So zeigen sich Infliximab und Adalimumab wirksamer als Etanercept, während für Infliximab als ein chimärer Antikörper eine erhöhte Immunogenität im Vergleich mit dem vollhumanen Antikörper Adalimumab vermutet wird (42).

Ixekizumab, Secukinumab und Brodalumab neutralisieren das Th17-Effektorzytokin IL-17. Man kann davon ausgehen, dass durch Risankizumab hingegen schon die Entwicklung pathogener Th17-Zellen gehemmt und somit die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine verhindert wird, während IL-17-Inhibitoren nur das später in der Signalkaskade ausgeschüttete Zytokin IL-17 inhibieren (10). Risankizumab grenzt sich somit von den drei genannten IL-17-Inhibitoren Ixekizumab, Secukinumab und Brodalumab ab, da die Inhibition von IL-23 breitere und länger anhaltende antiinflammatorische Effekte erwarten lässt, als die Blockade von IL-17 (10).

Risankizumab grenzt sich von Ustekinumab ab, indem es selektiv die IL-23-spezifische Untereinheit IL-23p19 und nicht die mit IL-12 geteilte p40-Untereinheit bindet. Hinweise aus präklinischen Studien deuten darauf hin, dass IL-12 einen antipsoriatischen Effekt haben kann, weshalb dessen Hemmung bei der Behandlung von Psoriasis kontraproduktiv sein könnte (46). Mit Risankizumab ist, im Gegensatz zu Ustekinumab, eine Inhibition IL-12/Th1-vermittelter Immunantworten nicht zu erwarten und die potenziell kontraproduktive Hemmung von IL-12 in Psoriasis-Patienten unter Risankizumab-Behandlung kann ausgeschlossen werden (10, 46).

Mit Guselkumab und Tildrakizumab stehen zwei weitere IL-23-Inhibitoren zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis zur Verfügung (17, 21). Guselkumab und Tildrakizumab sind, wie Risankizumab, gegen IL-23 gerichtet. Die Erhaltungsdosis von Guselkumab wird alle acht Wochen verabreicht, während Risankizumab und Tildrakizumab nur alle zwölf Wochen injiziert werden müssen (1, 17, 21).

## 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>
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	nein	26.04.2019	A-B
<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen</li> </ul>			A
<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben</li> </ul>			B

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

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

Die Angaben zur Indikation wurden den Zulassungsunterlagen entnommen, die der pharmazeutische Unternehmer bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur eingereicht hat.

### 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: 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 2-5 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.*

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 Risankizumab und zur Abgrenzung gegen andere Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurden publizierte Untersuchungen des pharmazeutischen Unternehmers, Review-Artikel und die deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris verwendet. Des Weiteren wurde eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt.

Informationen zu Wirkmechanismen und regulatorischen Angaben zu anderen Arzneimitteln wurden den entsprechenden Fachinformationen, der deutschen S3-Leitlinie und Review-Artikeln 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 Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi™ 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 04/2019) – Risankizumab. 2019.
2. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nat Rev Immunol. 2014;14(9):585-600. Epub 2014/08/26.



3. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2012;9(4):302-9. Epub 2012/06/19.
4. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-55. Epub 2014/03/25.
5. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/Th17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.* 2013;34(4):174-81. Epub 2013/01/08.
6. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509. Epub 2009/07/31.
7. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339-50. Epub 2009/03/27.
8. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(6):461-7. Epub 2008/01/08.
9. Patel M, Day A, Warren RB, Menter A. Emerging therapies for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2012;2(1):16. Epub 2012/12/04.
10. Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA, Zhu X, Sepulveda E, Wu H, et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. *MAbs.* 2015;7(4):778-91. Epub 2015/04/24.
11. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1032-40. Epub 2014/04/01.
12. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):116-24.e7. Epub 2015/03/15.
13. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2017. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0011\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2017-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf). [Zugriff am: 28.02.2019]
14. Boehncke W, Mrowietz U, Ockenfels H, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Weberschock T, et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“, Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2011. 2018. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-001a\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2018-02.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001a_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2018-02.pdf). [Zugriff am: 07.03.2019]
15. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018;33(1):173-80. Epub 2017/10/27.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-275\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf). [Zugriff am: 28.02.2019]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya<sup>®</sup> 100 mg Injektionslösung (Stand 11/017) – Guselkumab. 2017.
18. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz<sup>®</sup> (Stand 05/2018) – Ixekizumab. 2018.
19. LEO Pharma A-S. Fachinformation Kyntheum<sup>®</sup> (Stand 09/2017) – Brodalumab. 2017.
20. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 07/2018) – Certolizumab Pegol. 2018.
21. Almirall SA. Fachinformation Ilumetri<sup>®</sup> 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 09/2018) – Tildrakizumab 2018.
22. Mylan Healthcare GmbH. Fachinformation Hulio<sup>®</sup> 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Hulio<sup>®</sup> 40 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 12/2018) - Adalimumab. 2018.
23. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Cosentyx<sup>®</sup> 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 10/2018) – Secukinumab. 2018.
24. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA<sup>®</sup> 45 mg/90 mg Injektionslösung/STELARA<sup>®</sup> 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 02/2018) – Ustekinumab. 2018.
25. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel<sup>®</sup> 25 mg/50 mg Fertigspritze (Stand 07/2018) – Etanercept. 2018.
26. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla<sup>®</sup> Filmtabletten (Stand 12/2018) - Apremilast. 2018.
27. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE<sup>®</sup> 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2018) – Infliximab. 2018.
28. Hexal AG. Fachinformation Ciclosporin HEXAL<sup>®</sup> 25 mg, 50 mg, 100 mg Weichkapseln (Stand 01/2016) - Ciclosporin. 2016.
29. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun<sup>®</sup> Optoral Weichkapseln (Stand 07/2015) – Ciclosporin. 2015.
30. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL<sup>®</sup> Tabletten (Stand 05/2018) - Methotrexat. 2018.
31. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation medac metex<sup>®</sup> 7,5 mg / 10 mg Tabletten (Stand 05/2018) – Methotrexat. 2018.
32. Biogen GmbH. Fachinformation Fumaderm<sup>®</sup> initial Fumaderm<sup>®</sup> (Stand 02/2018) - Dimethylfumarat. 2018.
33. Dermapharm AG. Fachinformation Acicutan<sup>®</sup> 10 mg Hartkapseln/Acicutan<sup>®</sup> 25 mg Hartkapseln (Stand 10/2018) – Acitretin. 2018.
34. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel<sup>®</sup> 25 mg (Stand 07/2018) – Etanercept. 2018.
35. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel<sup>®</sup> 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 07/2018) – Etanercept. 2018.
36. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel<sup>®</sup> 10 mg für Kinder und Jugendliche (Stand 07/2018) – Etanercept. 2018.
37. Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. Cytokine. 2013;61(3):704-12. Epub 2013/02/16.
38. Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. Immunol Today. 1993;14(2):69-74. Epub 1993/02/01.
39. Lynch M, Kirby B, Warren RB. Treating moderate to severe psoriasis - best use of biologics. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(2):269-79. Epub 2014/01/01.

40. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1). Epub 2018/01/11.
41. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12). Epub 2017/12/14.
42. Ronholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11). Epub 2017/11/07.
43. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Weglowska J, Pigué V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):266-76.e5. Epub 2018/04/17.
44. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):5-21. Epub 2018/01/19.
45. Roman M, Chiu MW. Spotlight on brodalumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2065-75. Epub 2017/07/27.
46. Kulig P, Musiol S, Freiberger SN, Schreiner B, Gyulveszi G, Russo G, et al. IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation. *Nat Commun.* 2016;7:13466. Epub 2016/11/29.