

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	ankylosierende Spondylitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
axSpA	axiale Spondyloarthritis
C1q	Komplementkomponente C1q
CRP	C-reaktives Protein
CXCL1	spezifisches Chemokin
DMARD	krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
EU	Europäische Union
Fcγ	Rezeptor, der den konstanten Abschnitt (Fc-Region) von Immunglobulinen bindet
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GRO	human Growth-Regulated Oncogene
IgG4	Immunglobulin G4-Subklasse
IL	Interleukin
IL-17	Interleukin-17 (Buchstaben für die verschiedenen Subtypen des IL-17)
KC	Keratinocyte Chemoattractant
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
pM	picomolar
PZN	Pharmazentralnummer
SpA	Spondyloarthritis
T _H 17	T-Helferzellen vom Typ 17
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ixekizumab
Handelsname:	Taltz®
ATC-Code:	L04AC13

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 à 1 ml
12143414	EU/1/15/1085/003	80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	3 Stück à 1 ml
12143408	EU/1/15/1085/005	80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	2 Stück à 1 ml
12143437	EU/1/15/1085/006	80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	3 Stück à 1 ml
12143466	EU/1/15/1085/005	80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	2 Stück à 1 ml (Klinikpackung)
12143420	EU/1/15/1085/002	80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	2 Stück à 1 ml (Klinikpackung)
14327118	EU/1/15/1085/002	80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	2 Stück à 1 ml (Musterpackung)
14327130	EU/1/15/1085/005	80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	2 Stück à 1 ml (Musterpackung)

Abkürzungen: EU: European Union; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer.

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® (Ixezumab) 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 (Stand Juni 2020) [1]. Im Folgenden wird anstelle des Handelsnamens Taltz® der internationale Freiname Ixezumab verwendet.

Als Erweiterung zu den Zulassungen von Ixezumab für die Plaque-Psoriasis (25.04.2016) und für die Psoriasis-Arthritis (18.01.2018) erteilte die Europäische Kommission am 02.06.2020 und am 26.06.2020 die Zulassungen für folgende neue Indikationen:

Anwendungsgebiet axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis)

Ixezumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Stand Juni 2020) [1].

Nicht-röntgenologische axSpA

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. (Stand Juni 2020) [1].

Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (Stand Juni 2020) [1]. Im Folgenden wird der besseren Lesbarkeit halber der Begriff Psoriasis anstelle von Plaque-Psoriasis verwendet.

Wirkmechanismus

Interleukin (IL)-17A ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, das primär an der Abwehr von Bakterien und Pilzen beteiligt ist, aber auch eine Rolle bei chronischen Entzündungen spielt (3). IL-17A kann als Homodimer (A/A) oder als Heterodimer in Kombination mit IL-17F (A/F) vorliegen. IL-17A wird durch eine Subpopulation der T-Zellen, den sogenannten TH17-Lymphozyten (T-Helferzellen vom Typ 17), an Orten der Entzündung exprimiert. Die meisten Zelltypen sprechen auf lokale Konzentrationen von IL-17A an, da IL-17A-Rezeptoren nahezu ubiquitär sind. IL-17A stimuliert die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, die sowohl Neutrophile als auch Gedächtnis-T-Zellen an die Orte der Verletzung oder der Entzündung lenken und sie dort aktivieren. Auf diese Weise wird ein pro-inflammatorischer Zustand aufrechterhalten [2].

IL-17A produzierende T-Zellen tragen zur Pathogenese von Autoimmunerkrankungen bei, einschließlich Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, rheumatoider Arthritis und axialer Spondyloarthritis (axSpA; sowohl ankylosierende Spondylitis (AS) als auch nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)) [3-7].

Ixekizumab gehört zur pharmakologischen Klasse der Interleukin-Inhibitoren (Stand Juni 2020) [1]. Es bindet mit hoher Affinität (< 3 pM) und Spezifität an Interleukin-17A (sowohl an das IL-17A Homodimer als auch an das IL-17A/F Heterodimer) und verhindert so die Interaktion des Liganden mit dem Rezeptor und die Aktivierung der nachgeschalteten Transduktionswege. An die anderen Subtypen der „IL-17-Familie“ (IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E bzw. IL-17F) bindet Ixekizumab nicht [2].

Axiale Spondyloarthritis

In Tierstudien wurde die Bedeutung des IL-17-Transduktionswegs bei der ankylosierenden Enthesitis und beim Knochenumbau gezeigt [8; 9]. In einem Mausmodell der spontanen Ankylositis unterband die prophylaktische Gabe von Anti-IL-17-Antikörpern die Entstehung der Erkrankung [10].

Die wissenschaftliche Evidenz legt nahe, dass der IL-17-Transduktionsweg eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der axSpA beim Menschen spielt: er fördert Entzündungen, die ihrerseits zu erosiven Knochenschäden und zu pathologischer Knochenneubildung führen [11-21].

Bei Patienten mit axSpA treten erhöhte Zahlen von IL-17-produzierenden Zellen im peripheren Blut sowie erhöhte Konzentrationen von IL-17 im Serum und im Synovium auf [18; 20; 22-25]. Die Neutralisation von IL-17 durch spezifische Antikörper führt zu einer Inhibition der oben beschriebenen pathologischen Prozesse auf zellulärer Ebene und mildert überdies die Krankheitsaktivität bei Patienten mit axSpA [12; 26-29]. Der Nachweis erhöhter Zahlen an IL-17-produzierenden T_H17-Lymphozyten und erhöhter IL-17-Konzentrationen im Serum von Patienten mit axSpA steht im Einklang mit einer direkten Rolle der T_H17-Lymphozyten bei dieser Erkrankung [16; 18; 20]. IL-17-sezernierende Zellen wurden bei Patienten mit axSpA auch *in situ* im Knochenmark von Facettengelenken nachgewiesen [11].

Psoriasis

Auch im Zusammenhang mit Psoriasis wurde IL-17A als das zentrale, von T_H17-Lymphozyten sezernierte Zytokin mit Auswirkungen auf die primäre Pathologie der Erkrankung identifiziert [3; 30].

In Kombination mit anderen Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), IL-21, IL-22 sowie von Keratinozyten sezernierten Chemokinen, trägt IL-17A zur Aktivierung und Hyperproliferation von Keratinozyten, zur Produktion von antimikrobiellen Peptiden sowie zur Rekrutierung von Immunozyten (einschließlich Neutrophilen) bei; Letztere verstärken entzündliche Reaktionen in der Haut [31; 32].

In zellbasierten Assays blockierte Ixekizumab die IL-17A-induzierte Sekretion des humanen Growth-Regulated Oncogene (GRO) α , des Keratinocyte Chemoattractant (KC) bzw. des humanen oder murinen Chemokins CXCL1 [2]. In einem pharmakodynamischen (*in vivo*) Mausmodell inhibierte Ixekizumab die IL-17A-induzierte Sekretion von KC [2]. Auf diese Weise moduliert Ixekizumab die biologischen Reaktionen, die durch IL-17A ausgelöst bzw. reguliert werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kamen, wurden in drei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studien (UNCOVER-1, UNCOVER-2 und UNCOVER-3) nachgewiesen [33-35].

Obwohl Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen immer als chronisch entzündliche Dermatose verstanden wurde, deuten neuere Daten darauf hin, dass Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen - ähnlich wie bei Erwachsenen - Teil einer generalisierten entzündlichen Diathese ist [36]. Es scheinen keine relevanten Unterschiede zwischen den pathogenetischen Mechanismen bei der Psoriasis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten zu bestehen [37].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Axiale Spondyloarthritis <i>Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis)</i> Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p><i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis</i> Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.</p>	nein	02.06.2020	A
<p>Plaques-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen Taltz ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaques-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p>	nein	26.06.2020	B
<p>Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; axSpA: axiale Spondyloarthritis; CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomographie; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika.</p> <p>^a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Axiale Spondyloarthritis Es sind keine Verweise auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Plaques-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen Es sind keine Verweise auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation enthalten.</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen sind der Fachinformation von Ixekizumab entnommen (Stand Juni 2020) [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 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Plaque-Psoriasis</p> <p>Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p>	25.04.2016
<p>Psoriasis-Arthritis</p> <p>Taltz, 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).</p>	18.01.2018
<p>Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; C1q: Komplementkomponente C1q; DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika; Fcγ: Rezeptor, der den konstanten Abschnitt (Fc-Region) von Immunglobulinen bindet; IgG4: Immunglobulin G4-Subklasse; IL-17: Interleukin-17 der entsprechenden Subtypen; pM: picomolar.</p> <p>Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Plaque-Psoriasis</p> <p>Es sind keine Verweise auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Psoriasis-Arthritis</p> <p>„Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC Code: L04AC13.“</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>„Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG4-Antikörper, der mit hoher Affinität (< 3 pM) und Spezifität an Interleukin 17A (sowohl IL-17A als auch IL-17 A/F) bindet. Erhöhte IL-17A Konzentrationen wurden aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten mit der Pathogenese von Psoriasis in</p>	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Verbindung gebracht. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen stehen auch mit der Pathogenese von Psoriasis Arthritis und axialer Spondyloarthritis durch das Fördern von Entzündungen, die zu erosiven Knochenschäden und pathologischer Knochenneubildung führen, in Verbindung. Die Neutralisierung von IL-17A durch Ixekizumab hemmt diese Prozesse. Ixekizumab bindet nicht an die Liganden IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E oder IL-17F.

Assays zur Bestimmung der In-vitro-Bindung bestätigten, dass Ixekizumab nicht an die humanen Fcγ-Rezeptoren I, IIa und IIIa oder an den Komplementfaktor C1q bindet.“

Pharmakodynamische Wirkungen

„Ixekizumab moduliert die biologischen Reaktionen, die durch IL-17A ausgelöst oder reguliert werden. Basierend auf den Psoriasis-Hautbiopsie-Daten aus einer Phase I-Studie kam es zu einem dosisabhängigen Trend in Richtung einer verminderten Epidermisstärke, einer verminderten Anzahl an proliferierenden Keratinozyten, T-Zellen und dendritischen Zellen sowie auch einer Reduktion der lokalen Entzündungsmarker ab Studienbeginn bis zu Tag 43. Folglich reduziert die Behandlung mit Ixekizumab die in den Läsionen bei Plaque-Psoriasis vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen. Es wurde gezeigt, dass Taltz die Spiegel von C-reaktivem Protein, einem Entzündungsmarker, innerhalb der ersten Behandlungswoche senkt.“

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

„Sicherheit und Wirksamkeit von Taltz wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase III-Studien bei 780 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke) untersucht.“

[Es folgt eine Beschreibung der pivotalen zulassungsrelevanten Studien SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2; Details können der Fachinformation (Stand Juni 2020) entnommen werden].

Kinder und Jugendliche

„Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Taltz eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis/axialer Spondyloarthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).“

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen sind der Fachinformation von Ixekizumab entnommen (Stand Juni 2020) [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.

Die administrativen Angaben in Abschnitt 2.1 wurden der aktuellen Fachinformation von Ixekizumab (Stand Juni 2020) bzw. dem WEBAPO® InfoSystem (Lauer-Taxe) entnommen. Die Darstellung des Wirkmechanismus von Ixekizumab basiert auf der aktuellen Literatur.

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. Eli Lilly Nederland B. V. 2020. Fachinformation Taltz®. [online]. (Stand: 06.2020).
2. Liu, L., Lu, J., Allan, B. W., Tang, Y., Tetreault, J., Chow, C. K., Barmettler, B., Nelson, J., Bina, H., Huang, L., Wroblewski, V. J. & Kikly, K. 2016. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*, 9, 39-50.
3. Clark, R. A. 2015. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci. Transl. Med.*, 7, 269rv1.
4. Lee, Y. 2013. The role of interleukin-17 in bone metabolism and inflammatory skeletal diseases. *BMB reports*, 46, 479-83.
5. Lowes, M. A., Russell, C. B., Martin, D. A., Towne, J. E. & Krueger, J. G. 2013. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.*, 34, 174-81.
6. Robinson, P. C., Sengupta, R. & Siebert, S. 2019. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. *Rheumatology and therapy*, 6, 165-77.
7. Dubash, S., Bridgewood, C., McGonagle, D. & Marzo-Ortega, H. 2019. The advent of IL-17A blockade in ankylosing spondylitis: secukinumab, ixekizumab and beyond. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 15, 123-34.
8. Abe, Y., Ohtsuji, M., Ohtsuji, N., Lin, Q., Tsurui, H., Nakae, S., Shirai, T., Sudo, K. & Hirose, S. 2009. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN-gamma and IL-17 production in (BXSb x NZB) F(1) male mice: a new mouse model. *Mod. Rheumatol.*, 19, 316-22.
9. Glatigny, S., Fert, I., Blaton, M. A., Lories, R. J., Araujo, L. M., Chiochia, G. & Breban, M. 2012. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.*, 64, 110-20.
10. Ebihara, S., Date, F., Dong, Y. & Ono, M. 2015. Interleukin-17 is a critical target for the treatment of ankylosing enthesitis and psoriasis-like dermatitis in mice. *Autoimmunity*, 48, 259-66.
11. Appel, H., Heydrich, R., Lodenkemper, C., Hempfing, A. & Sieper, J. 2008. Abstracts of the 72nd Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and the 43rd Annual Scientific Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals. October 24-29, 2008. San Francisco, California, USA. *Arthritis Rheum.*, 58, S161-950.
12. Baeten, D., Baraliakos, X., Braun, J., Sieper, J., Emery, P., van der Heijde, D., McInnes, I., van Laar, J. M., Landewe, R., Wordsworth, P., Wollenhaupt, J., Kellner, H., Paramarta, J., Wei, J., Brachet, A., Bek, S., Laurent, D., Li, Y., Wang, Y. A., Bertolino, A. P., Gsteiger, S., Wright, A. M. & Hueber, W. 2013. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 382, 1705-13.

13. Baeten, D., Braun, J., Baraliakos, X., Sieper, J., Dougados, M., Emery, P., Deodhar, A., Porter, B., Martin, R. & Mpfu, S. 2014. Secukinumab, a Monoclonal Antibody to Interleukin-17A, Significantly Improves Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: Results of a 52-Week Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial with Intravenous Loading and Subcutaneous Maintenance Dosing.: 819. *Arthritis & Rheumatology*, 66.
14. Baraliakos, X., Braun, J., Laurent, D., Baeten, D., Van Der Heijde, D., Sieper, J. & Emery, P. 2011. Interleukin-17A blockade with secukinumab reduces spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis as early as week 6, as detected by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*, 63, 2486D.
15. Chyuan, I. T. & Chen, J. Y. 2018. Role of Interleukin- (IL-) 17 in the Pathogenesis and Targeted Therapies in Spondyloarthropathies. *Mediators Inflamm.*, 2018, 2403935.
16. Jandus, C., Bioley, G., Rivals, J. P., Dudler, J., Speiser, D. & Romero, P. 2008. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum.*, 58, 2307-17.
17. Maksymowych, W. P. 2010. Disease modification in ankylosing spondylitis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6, 75-81.
18. Mei, Y., Pan, F., Gao, J., Ge, R., Duan, Z., Zeng, Z., Liao, F., Xia, G., Wang, S., Xu, S., Xu, J., Zhang, L. & Ye, D. 2011. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.*, 30, 269-73.
19. Reveille, J. D. 2011. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 70 Suppl 1, i44-50.
20. Wendling, D., Cedoz, J. P., Racadot, E. & Dumoulin, G. 2007. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 74, 304-5.
21. Yeremenko, N., Paramarta, J. E. & Baeten, D. 2014. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 26, 361-70.
22. Liu, W., Wu, Y. H., Zhang, L., Liu, X. Y., Xue, B., Wang, Y., Liu, B., Jiang, Q., Kwang, H. W. & Wu, D. J. 2015. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 8, 17362-76.
23. Paine, A. & Ritchlin, C. T. 2016. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 28, 359-67.
24. Shen, H., Goodall, J. C. & Hill Gaston, J. S. 2009. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 60, 1647-56.
25. Zhang, L., Li, Y. G., Li, Y. H., Qi, L., Liu, X. G., Yuan, C. Z., Hu, N. W., Ma, D. X., Li, Z. F., Yang, Q., Li, W. & Li, J. M. 2012. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS One*, 7, e31000.
26. Baeten, D., Sieper, J., Braun, J., Baraliakos, X., Dougados, M., Emery, P., Deodhar, A., Porter, B., Martin, R., Andersson, M., Mpfu, S. & Richards, H. B. 2015. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N. Engl. J. Med.*, 373, 2534-48.
27. Deodhar, A., Reveille, J. D., Harrison, D. D., Kim, L., Lo, K. H., Leu, J. H. & Hsia, E. C. 2018. Safety and Efficacy of Golimumab Administered Intravenously in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 of the GO-ALIVE Study. *J. Rheumatol.*, 45, 341-8.

28. Sieper, J., Deodhar, A., Marzo-Ortega, H., Aelion, J. A., Blanco, R., Jui-Cheng, T., Andersson, M., Porter, B. & Richards, H. B. 2017. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 76, 571-92.
29. van der Heijde, D., Wei, J. C.-C., Dougados, M., Mease, P. J., Deodhar, A. A., Maksymowych, W. P., van den Bosch, F., Sieper, J., Tomita, T. & Landewe, R. Ixekizumab Significantly Improves Signs, Symptoms, and Spinal Inflammation of Active Ankylosing Spondylitis/Radiographic Axial Spondyloarthritis: 16-Week Results of a Phase 3 Randomized, Active and Placebo-Controlled Trial. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*, 2018. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
30. Brembilla, N. C., Senra, L. & Boehncke, W. H. 2018. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front. Immunol.*, 9, 1682.
31. Hawkes, J. E., Yan, B. Y., Chan, T. C. & Krueger, J. G. 2018. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J. Immunol.*, 201, 1605-13.
32. Rendon, A. & Schakel, K. 2019. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 20.
33. Armstrong, A. W., Lynde, C. W., McBride, S. R., Stahle, M., Edson-Heredia, E., Zhu, B., Amato, D., Nikai, E., Yang, F. E. & Gordon, K. B. 2016. Effect of Ixekizumab Treatment on Work Productivity for Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Analysis of Results From 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials. *JAMA Dermatol*, 152, 661-9.
34. Gordon, K. B., Blauvelt, A., Papp, K. A., Langley, R. G., Luger, T., Ohtsuki, M., Reich, K., Amato, D., Ball, S. G., Braun, D. K., Cameron, G. S., Erickson, J., Konrad, R. J., Muram, T. M., Nickoloff, B. J., Osuntokun, O. O., Secrest, R. J., Zhao, F., Mallbris, L. & Leonardi, C. L. 2016. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 375, 345-56.
35. Griffiths, C. E., Reich, K., Lebwohl, M., van de Kerkhof, P., Paul, C., Menter, A., Cameron, G. S., Erickson, J., Zhang, L., Secrest, R. J., Ball, S., Braun, D. K., Osuntokun, O. O., Heffernan, M. P., Nickoloff, B. J. & Papp, K. 2015. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*, 386, 541-51.
36. Silverberg, N. B. 2015. Update on pediatric psoriasis. *Cutis*, 95, 147-52.
37. Relvas, M. & Torres, T. 2017. Pediatric Psoriasis. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 18, 797-811.