

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Guselkumab (Tremfya®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.11.2020

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

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: Komorbiditätsraten Psoriasis Arthritis, Plaque Psoriasis sowie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Unterbrechung des Entzündungskreislauf von IL-23 in der Psoriasis Arthritis durch Guselkumab (eigene Darstellung)	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Clusters of Differentiation-Antigene
IFN-gamma	Interferon-Gamma
IgG1 λ	Immunglobulin der Klasse G Subklasse 1
IL-	Interleukin-
IL-23R	IL-23-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
TH17	Typ 17 Helfer T-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
T _{regs}	Regulatorische T-Zellen
TRM	Gedächtnis-T-Zellen

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:	Guselkumab
Handelsname:	Tremfya®
ATC-Code:	L04AC16

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

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13653695	EU/1/17/1234/001	100 mg Guselkumab	1 Fertigspritze
16222553	EU/1/17/1234/004	100 mg Guselkumab	2 Fertigspritzen
14261684	EU/1/17/1234/002	100 mg Guselkumab	1 Fertigpen
14357355	EU/1/17/1234/003	100 mg Guselkumab	2 Fertigpens

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.

Die Psoriasis Arthritis ist eine systemische, chronische Erkrankung, die sich in inflammatorischen Reaktionen manifestiert. Das primäre Behandlungsziel einer modernen patientenzentrierten Therapie stellt nicht länger die bloße Linderung der Symptome, sondern die Unterbindung der Krankheitsprogression dar. Im Idealfall kann die Erkrankung so modifiziert werden, dass keine grundlegende Inflammation im Körper mehr vorliegt. Zentraler Ansatz hierfür ist eine rechtzeitige und zielgerichtete therapeutische Intervention.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Psoriasis Arthritis, der Plaque Psoriasis und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die klinischen Manifestationen treten in vielen Fällen gemeinsam auf. Unter den Patienten mit Psoriasis Arthritis leiden etwa 90% an einer psoriatischen Hautbeteiligung und etwa 60% an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Außerdem weisen 30% der Patienten mit Plaque Psoriasis und 39% der Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung Gelenkbeschwerden auf. Die Komorbiditätsraten sind in Tabelle 2-3: Komorbiditätsraten Psoriasis Arthritis, Plaque Psoriasis sowie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen Tabelle 2-3 dargestellt.

Tabelle 2-3: Komorbiditätsraten Psoriasis Arthritis, Plaque Psoriasis sowie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

	Psoriasis Arthritis	Plaque Psoriasis	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
Psoriasis Arthritis		30%	39%
Plaque Psoriasis	90%		47%
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	60%	50%	
Quelle: (1-12)			

Studien sowie Analysen von Versorgungsdaten zeigen, dass eine Krankheitsprogression eintritt, sofern die grundlegende Inflammation im Körper nicht rechtzeitig unterbunden wird (13-18). Im Kontext der Psoriasis Arthritis besteht eine solche Progression in der Entwicklung von Gelenkentzündungen ausgehend von einer Entzündung der Sehnenansätze (Enthesen), der Enthesitis. Daraus folgen nicht nur schmerzhafte Beschwerden, sondern bei ungehindertem Fortschreiten der Erkrankung auch irreversible Schädigungen der betroffenen Gelenke (19).

Der Pathogenese und Progression der Psoriasis Arthritis liegt ein immunologischer Kreislauf zugrunde, welcher auch den Zusammenhang zu anderen systemischen inflammatorischen Erkrankungen begründet. Zur Erreichung des Therapieziels ist es notwendig, diesen Kreislauf zu unterbrechen.

IL-23 und seine Rolle bei der Entstehung von autoinflammatorischen Erkrankungen

An der Pathogenese systemischer inflammatorischer Erkrankungen wie der Psoriasis Arthritis, der Plaque Psoriasis und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sind der Tumornekrosefaktor (TNF) und der Interleukin-23 (IL-23)-Interleukin-17 (IL-17)-Kreis beteiligt (13). Diese Zytokine beeinflussen darüber hinaus den regelhaft beobachtbaren Übergang einer Plaque Psoriasis in eine Psoriasis Arthritis. Dementsprechend fungieren sie als Ansatzpunkt für eine rechtzeitige und zielgerichtete Intervention.

Das IL-23 gilt als immunologischer Initiator der Entstehung einer Enthesitis. Es dockt an den IL-23 Rezeptor (IL-23R) der residenten T-Zellen in den Enthesen. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass daraufhin unter anderem die Interleukine IL-6, IL-17 und IL-22 in den Enthesen sezerniert werden, was die Enthesitis fortschreiten lässt.

Auch *in vivo* wird eine direkte Reaktion auf IL-23 beobachtet: Im Gegensatz zu der Rheumatoiden Arthritis, wo das Entzündungsgeschehen meistens mit einer Synovitis, der Entzündung der Gelenkinnenhaut, beginnt, entsteht ohne Anzeichen einer Synovitis eine Enthesitis und enthesiale Neuformationen der Knochen (20). Schon die Enthesitis an sich ist für Patienten äußerst belastend und schmerzhaft. Eine voranschreitende und irreversible

Knochendeformation bringt darüber hinaus Schmerzen und Gelenkdestruktionen und folglich Einbußen der Beweglichkeit und der Lebensqualität mit sich und es gilt daher, diese zu vermeiden.

IL-23 wird durch antigen-präsentierende Zellen, wie die dendritischen Zellen, die Makrophagen und die Monozyten exprimiert und sezerniert. Zudem wird das IL-23 durch einige epitheliale Zellen, zum Beispiel die Keratinozyten, die intestinalen epithelialen Zellen, glomeruläre Podozyten und die Synoviozyten, produziert. Das IL-23 hat sowohl für das angeborene als auch für das adaptive Immunsystem eine Funktion. Wenn das IL-23 den IL-23-Rezeptor aktiviert, löst dies die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren jener Zytokin-Gene aus, welche für das Entzündungsgeschehen relevant sind. Diese umfassen das IL-17, das IL-22 und das IFN-gamma sowie die naive T-Zelle, welche zur Typ 17 Helfer T (TH17)-Zelle wird. (21, 22)

Ein bisher unbekannter Auslöser bedingt die pathologische Aktivierung dendritischer Zellen, was wiederum die Reifung und Proliferation von naiven T-Zellen zu pathologischen TH17-Zellen bewirkt. Diese Reifung wird durch das IL-23 gesteuert. TH17-Zellen sind proinflammatorische Zellen und produzieren die inflammatorischen Effektorzytokine wie TNF, IL-17 und IL-22. So konnte bei Patienten mit Plaque Psoriasis und Psoriasis Arthritis eine erhöhte Konzentration dieser Effektorzytokine nachgewiesen werden.

Gegenüber dem oben beschriebenen proinflammatorischen Geschehen steht die regulatorische Wirkung des Immunsystems. Es konnte bei Patienten mit Plaque Psoriasis gezeigt werden, dass bestimmte regulatorische T-Zellen (T_{regs}) durch IL-23 in TH17-Zellen umgewandelt werden können. T_{regs} dienen der Stabilisierung des Immunsystems, indem sie entzündungsfördernde Lymphozyten hemmen und Entzündungsreaktionen sowie Gewebeerstörungen unterdrücken (23, 24). Durch die Transformation der T_{regs} entfällt deren stabilisierende Wirkung auf das Immunsystem, sodass die Aufrechterhaltung der Autoimmunität zusätzlich unterstützt wird. Stattdessen wirken die zusätzlichen TH17-Zellen, zu denen die T_{regs} konvertieren, proinflammatorisch.

Das Zytokin IL-23 ist somit das wichtigste Proliferations- und Überlebenssignal für die proinflammatorischen TH17-Zellen, da es einerseits die Transkriptionsfaktoren naiver T-Zellen aktiviert, welche, wiederum durch IL-23 gesteuert, zu TH17-Zellen reifen. Andererseits begünstigt IL-23 die Umwandlung von T_{regs} in TH17-Zellen, sodass neben erhöhter Inflammation zusätzlich die immunsystemstabilisierende Wirkung gehemmt ist.

Geweberesidente Gedächtnis-T-Zellen (TRM) sind Teil des adaptiven Immunsystems und speichern Informationen über Antigene, mit denen das Immunsystem zuvor konfrontiert wurde. Die TRM verbleiben im Körper, auch wenn das Antigen nicht mehr vorhanden ist und ermöglichen somit eine schnelle Verteidigungsreaktion, sofern eine erneute Exposition mit einem bereits bekannten Antigen eintritt. Patienten mit psoriatischen Läsionen weisen eine große Anzahl bestimmter TRM in der Haut auf (epidermale CD8+ CD69+ CD103+ TRM).

Diese produzieren im aktiven Zustand proinflammatorische Zytokine IL-17 und IL-22. Sie exprimieren den IL-23 R und werden durch das IL-23 erneut aktiviert. Das Verbleiben von TRM in abgeheilten psoriatischen Läsionen fungiert als Erklärungsansatz für das Wiederauftreten jener Läsionen an derselben Stelle bei erneutem Aufflammen der Erkrankung.

Die Hemmung der Effektorzytokine IL-17, IL-22 und TNF mildert die spürbaren Symptome des entzündlichen Geschehens, die Erkrankung kann jedoch durch die TRM reaktiviert werden. Die Hemmung von IL-23 hingegen verhindert die Aktivierung der TRM und unterbindet somit langfristig die systemische Inflammation.

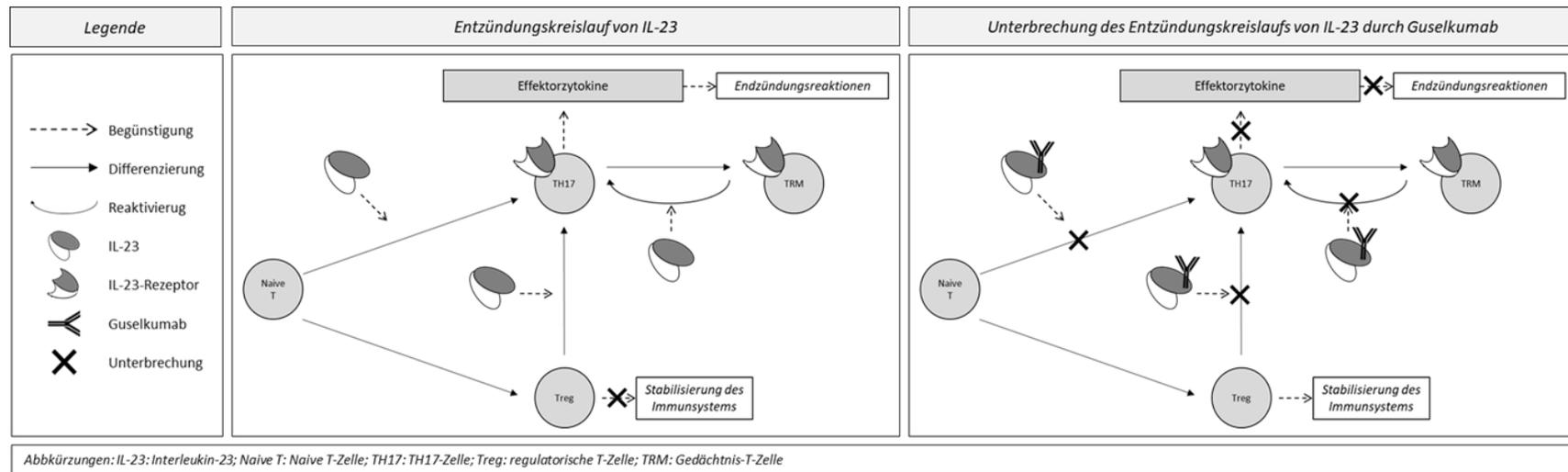
Wirkmechanismus Guselkumab

Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler Immunglobulin der Klasse G Subklasse 1 (IgG1 λ)-Antikörper, der mit hoher Spezifität und Affinität selektiv an die p19-Untereinheit des IL-23 bindet. Dadurch kann IL-23 nicht mehr an seinem Rezeptor binden, was nachgeschaltet durch ein fehlendes Proliferations- und Überlebenssignal zum Absterben von pathologischen TH17-Zellen führt. Die nachgelagerte Ausschüttung der Effektorzytokine, wie IL-17 und IL-22, wird verhindert und es kommt zu einer Normalisierung der Keratinozyten-Hyperproliferation sowie weiterer, die Psoriasis Arthritis begleitenden Symptome wie u.a. Juckreiz und Schmerz. Die Inhibition der Entzündungskaskade führt zudem zu einer erheblichen Verbesserung der klinischen Symptome der Psoriasis Arthritis, wie ein Abklingen von Schwellungen und Druckempfindlichkeit der Gelenke sowie eine Verbesserung der physischen Funktionalität und ein Lindern der Schmerzen. Guselkumab als Inhibitor des IL-23 hindert, wie oben dargestellt, das Voranschreiten der Erkrankung, verändert das immunologische Gedächtnis positiv, stoppt die Enthesitis und damit auch den Übergang in die Gelenkzerstörung. Im Vergleich zu konventionellen systemischen Therapien und anderen Biologika, wie z. B. TNF- oder IL-17-Inhibitoren, wirkt Guselkumab spezifisch auf frühere Prozesse der immunentzündlichen Kaskade bei der Psoriasis Arthritis.

Die oben beschriebene zentrale Rolle von IL-23 in der Entstehung von systemischer Inflammation und den resultierenden Erkrankungen wie Plaque Psoriasis, Psoriasis Arthritis und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen legt nahe, dass Guselkumab durch die spezifische Hemmung von IL-23 den zugrunde liegenden immunologischen Kreislauf unterbrechen kann. Ein früher Einsatz einer immunmodulierenden Therapie verbessert den klinischen und radiologischen Outcome von Patienten mit Psoriasis Arthritis (25). Gleichzeitig sind hohe Werte der synovialen IL-23-Expression mit höherer Krankheitsaktivität der Psoriasis Arthritis assoziiert (26). In einem frühen Krankheitsstadium kann eine Unterbrechung des immunologischen Kreislaufs durch Hemmung regulatorischer Zytokine wie dem IL-23 den betroffenen Patienten vor einem Fortschreiten der systemischen Inflammation schützen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abbildung 2-1: Unterbrechung des Entzündungskreislauf von IL-23 in der Psoriasis Arthritis durch Guselkumab (eigene Darstellung)



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 Dossiers 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 ^a
Guselkumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Nein	Decision date: 20. November 2020 Notification date ^b : 24. November 2020	A
Guselkumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	Nein	Decision date: 20. November 2020 Notification date ^b : 24. November 2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Mit dem „notification date“ gilt die Zulassung als erteilt.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Guselkumab, Stand Dezember 2020, entnommen (27).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Guselkumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	10. November 2017

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 Angaben wurden der Fachinformation von Guselkumab, Stand Dezember 2020, entnommen (27).

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.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken von Janssen-Cilag.

Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zu den Wirkmechanismen der verschiedenen Therapieansätze wurden relevanten Fachinformationen, weiterführender Sekundärliteratur sowie öffentlich zugänglichen Quellen 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. Ciccica F, Guggino G, Ferrante A, Raimondo S, Bignone R, Rodolico V, et al. *Interleukin-9 Overexpression and Th9 Polarization Characterize the Inflamed Gut, the Synovial Tissue, and the Peripheral Blood of Patients With Psoriatic Arthritis*. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):1922-1931.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Mease PJ, Armstrong AW. *Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis*. *Drugs*. 2014;74(4):423-441.
3. Ciocon DH, Kimball AB. *Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same?* *British journal of dermatology*. 2007;157(5):850-860.
4. Sanchez IM, Jiang W, Yang EJ, Singh RK, Beck K, Liu C, et al. *Enteropathy in Psoriasis: A Systematic Review of Gastrointestinal Disease Epidemiology and Subclinical Inflammatory and Functional Gut Alterations*. *Current Dermatology Reports*. 2018;7(1):59-74.
5. Arvikar SL, Fisher MC. *Inflammatory bowel disease associated arthropathy*. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2011;4(3):123-131.
6. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. *Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):413-427.
7. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. *Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment*. *World J Orthop*. 2014;5(4):537-543.
8. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. *The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis*. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):496-502.
9. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. *Immunology of psoriasis*. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-255.
10. Levine JS, Burakoff R. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235-241.
11. Matricon J, Barnich N, Ardid D. *Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease*. *Self Nonsel*. 2010;1(4):299-309.
12. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. *Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics*. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-735.
13. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. *Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition*. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15(3):153-166.
14. Radtke M, Mössner R, Augustin M, Reich K. *Psoriasis Arthritis: Klinik, Pathogenese und Diagnostik*. *Der Deutsche Dermatologe*. 2007(5):2-8.
15. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. *Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome*. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii 14-17.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. *Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort*. *Rheumatology* (Oxford). 2017;56(12):2109-2113.
17. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. *Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis*. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):242-248.
18. Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. *The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):548-554.
19. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. *Psoriatic Arthritis*. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970.
20. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. *IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- γ + CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells*. *Nature Medicine*. 2012;18(7):1069-1076.
21. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. *Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints*. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2).
22. Eken A, Oukka M. *Interleukin 23 in IBD Pathogenesis*. 2016. <https://doi.org/10.5772/64882>.
23. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. *Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation*. *J Immunol*. 2005;174(1):164-173.
24. Koenen HJ, Smeets RL, Vink PM, van Rijssen E, Boots AM, Joosten I. *Human CD25highFoxp3pos regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells*. *Blood*. 2008;112(6):2340-2352.
25. Gladman DD. *Early psoriatic arthritis*. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(2):373-386.
26. Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL, Sanmartí R, Ramírez J, González-Álvaro I, et al. *Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features*. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R93.
27. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung. Stand: Dezember 2020*. 2020.