

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.05.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: In Deutschland zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassene Arzneimittel.....	10
Tabelle 2-4: In Deutschland zur Therapie der Plaque-Psoriasis zugelassene Biologika	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic adenosine monophosphate)
CHO	Chinese Hamster Ovaries
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)
ELAM-1	Endothelial Cell Leukocyte Adhesion Molecule-1
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
i. v.	intravenös
kDA	Kilodalton
kg	Kilogramm
MTX	Methotrexat
mg	Milligramm
NFAT	Nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen (Nuclear Factor of Activated T Cells)
NFκB	Nukleärer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa B)
PDE-4	Phosphodiesterase 4
PUVA	Psoralen plus UV-A
PZN	Pharmazentralnummer
RAR	Retinsäurerezeptor (Retinoic Acid Receptor)
RNS	Ribonukleinsäure
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor (Transforming Growth Factor)
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
u. a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
z. B.	zum Beispiel

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.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Cosentyx[®], Secukinumab, AIN und AIN457A synonym verwendet.

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:	Secukinumab
Handelsname:	Cosentyx[®]
ATC-Code:	L04AC10

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
PZN 10626686	EU/1/14/980/003	150 mg	2 Fertigspritzen à 150 mg
PZN 10626700	EU/1/14/980/005	150 mg	2 Fertigpens à 150 mg
PZN 10626692	EU/1/14/980/006	150 mg	Bündelpackungen mit 6 (3 x 2) Fertigspritzen à 150 mg
PZN 10626717	EU/1/14/980/007	150 mg	Bündelpackungen mit 6 (3 x 2) Fertigpens à 150 mg

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.

Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (1). Secukinumab wird durch subkutane Injektionen zu Beginn der Therapie wöchentlich, im Anschluss an die vier ersten Injektionen als monatliche Erhaltungsdosis verabreicht (1).

Secukinumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an das humane IL-17A. Die damit einhergehende Inhibition des pro-inflammatorischen Zytokins IL-17A, welches als Schlüsselzytokin in der Pathogenese der Psoriasis gilt, führt durch eine Unterbrechung der Entzündungskaskade zu einer signifikanten Verbesserung klinischer Krankheitszeichen. Secukinumab unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von anderen in Deutschland zur Therapie der Psoriasis zugelassenen Arzneimitteln, wie den konventionell systemischen Therapien, durch gezielte Intervention im Immunsystem. Zudem greift es im Vergleich zu anderen Biologika, wie den TNF- α -Inhibitoren, erst sehr spät in die Signalkaskade immun-entzündlicher Prozesse ein (2-4).

Immunpathologie der Psoriasis

Psoriasis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, die sich primär an der Haut manifestiert, basierend auf einer komplexen immunologischen Reaktion des angeborenen und erworbenen Immunsystems (5). Klinisch zeigt sich eine epidermale Hyperproliferation sowie eine massive kutane Entzündung und Gefäßneubildung (Neoangiogenese) (2).

Gekennzeichnet ist die Psoriasis durch eine gestörte Differenzierung epithelialer Keratinozyten und ein ausgeprägtes leukozytäres Infiltrat (6-8). Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei der Psoriasis um eine autoimmune Reaktion handelt, bei der das Immunsystem körpereigenes Gewebe als körperfremd erkennt. Der initiale Auslöser ist weitgehend unbekannt. Möglicherweise führen mechanische Stressoren oder andere Reize zur Ausschüttung von Zytokinen (2). Diese aktivieren dendritische Zellen in der Epidermis und Dermis, welche über verschiedene Signaltransduktionswege die Einwanderung kutaner T-Zellen herbeiführen (2). Kutane T-Zellen differenzieren im weiteren Verlauf unter anderem zu Th17-Zellen, welche nach neuen Erkenntnissen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen (9).

Wie auch andere Zellen sezernieren Th17-Zellen unter anderem das pro-inflammatorische Zytokin IL-17A. In psoriatischen Läsionen und im Blut erkrankter Patienten werden Th17-Zellen und vor allem IL-17A in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen (1, 2, 10). Das pro-inflammatorische IL-17A wirkt direkt auf Keratinozyten und führt zu einer Überexpression antimikrobieller Peptide und weiteren chemoattraktiven Substanzen. Dadurch kommt es zu einer Einwanderung von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen sowie dendritischen Zellen und weiteren T-Zellen in die Dermis (2, 8). IL-17A verstärkt damit den Entzündungsprozess, Fibrose, Gewebeerstörung und Neoangiogenese, was zum klinischen Bild der Psoriasis führt. Das Zytokin IL-17A ist das zentrale Bindeglied zwischen pathologischen Prozessen der Th17-Zellen des Immunsystems und den Keratinozyten der Haut an dessen Ende kutane Entzündung und epidermale Hyperproliferation stehen (2). Damit nimmt IL-17A eine Schlüsselfunktion bei der Pathogenese autoimmun induzierter Erkrankungen und immunentzündlicher Prozesse wie der Psoriasis ein (1, 3, 9).

Wirkmechanismus von Secukinumab***Humaner rekombinanter monoklonaler Antikörper***

Secukinumab ist ein vollhumaner, hochaffiner, rekombinanter, monoklonaler Antikörper, der selektiv das pro-inflammatorische Zytokin IL-17A antagonisiert. Secukinumab ist ein Immunglobulin vom Isotyp IgG1/κ und wird in einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO-Zelllinie) exprimiert.

Neutralisierung von IL-17A

Secukinumab bindet selektiv an humanes IL-17A und neutralisiert *in vitro* sowie *in vivo* die Bioaktivität dieses Zytokins (1). Die Antagonisierung basiert auf einer spezifischen Komplexbildung mit dem homodimeren IL-17A, wodurch dessen biologische Aktivität selektiv neutralisiert wird. Dies geschieht durch Hemmung der Interaktion von IL-17A mit dessen zuständigen Rezeptoren (4). IL-17A Rezeptoren finden sich auf Keratinozyten, Synovialzellen, Fibroblasten und weiteren Epithel- und Endothelzellen sowie dendritischen Zellen (3, 4). Durch die Inhibition der Rezeptorbindung wird die durch IL-17A getriggerte Freisetzung pro-inflammatorischer Botenstoffe gehemmt (1, 3).

Molekularbiologische Eigenschaften und Klinik

Molekularbiologisch zeigt sich eine verminderte Expression von IL-17A. Zudem kommt es zu einer verminderten Expression verschiedener Entzündungsmediatoren und einer verringerten Einwanderung kutaner T-Zellen (3). Die Verminderung der entzündlichen Aktivität korrespondiert histomorphologisch mit einer Abnahme der epidermalen Hyperplasie und der epidermalen Verdickung (Akanthose) in psoriatisch veränderten Läsionen (3). Klinisch reduziert Secukinumab die typischen psoriatischen Krankheitszeichen wie Erythem, Verhärtung und Schuppung (1).

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.

Die Plaque-Psoriasis wurde von der Weltgesundheitsorganisation als schwerwiegende, chronische Erkrankung eingestuft, für die es zurzeit noch keine Heilungsoption gibt (11, 12). In Deutschland stehen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Neben einer topischen Therapie kommen auch Phototherapie, konventionelle systemische Therapien sowie systemisch verabreichte, biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, wie monoklonale Antikörper oder Rezeptormoleküle (sogenannte Biologika), zur Anwendung. Zudem ist mit Apremilast, einem PDE-4-Inhibitor, seit Januar 2015 eine neue systemische Therapiemöglichkeit zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie gibt es eine grobe Einteilung basierend auf dem Schweregrad der Psoriasis-erkrankung. Bei einer milden Psoriasis wird eine topische Therapie empfohlen. Bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis kann eine Kombination aus topischer Therapie, Phototherapie und konventionell systemischer Therapie oder Biologika nach Versagen von konventionell systemischen Therapien verordnet werden (7). Der PDE-4-Inhibitor ist in der S3-Leitlinie noch nicht berücksichtigt. Eine Auflistung der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erfolgt in Tabelle 2-3.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Wirkstoffe nach Therapieformen		Anwendung in der Psoriasis
Biologika		
TNF- α -Inhibitor	Etanercept	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UV-A-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (13)
	Adalimumab	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt (14)
	Infliximab	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (15)
IL-12/23-Inhibitor	Ustekinumab	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (16)
IL-17A-Inhibitor	Secukinumab	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen (1)
Neu zugelassene systemische Therapie		
PDE-4-Inhibitor	Apremilast	Indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben (17)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe nach Therapieformen		Anwendung in der Psoriasis
Konventionelle systemische Therapie		
Ciclosporin		Bei schwersten therapieresistenten Formen, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (18, 19)
Fumarsäureester	Fumarsäure, Fumarsäurealkylester, Fumarsäure-Derivate	Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist (20)
Methotrexat		Bei schweren Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (21)
Phototherapie	UV-B-Therapie, Photochemotherapie/PUVA	Bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris ^b (22)
Retinoide	Acitretin	Bei großflächigen und schweren refraktären Formen (23)
Topische Therapie		
Dithranol		Bei subakuter und chronischer Psoriasis vulgaris (24)
Glukokortikoide	Betamethason, Fluclorolon, Mometasonfuorat etc. ^a	Angezeigt zur symptomatischen Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen, wie z. B. atopische Dermatitis und Psoriasis (davon ausgenommen ist eine ausgedehnte Plaque-Psoriasis) (25)
Laser		Keine Angaben
Tazaroten		Für die topische Anwendung (26)
Steinkohlenteer		Nur unter sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegenüber dem kanzerogenen Risiko und unter Berücksichtigung risikoärmerer und therapeutischer Alternativen (27)
Vitamin D ₃	Calcipotriol, Calcitriol, Tacalcitol	Für die kleinflächige äußerliche Anwendung (28)

Quelle: (7, 29)

a: Alle zugelassenen Glukokortikoide können der amtlichen Fassung des ATC-Index entnommen werden (29)

b: Stellvertretend für die Phototherapie wurde der G-BA Beschluss zur Balneophototherapie als Quelle herangezogen (22)

Biologika

Vor etwa 15 Jahren wurde die Behandlung der Plaque-Psoriasis hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe verbessert (30). Die in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zur Anwendung kommenden Biologika richten sich spezifisch gegen Zytokine, welche immunpathologisch für die Entstehung der Plaque-Psoriasis bedeutsam sind. Neben dem IL-17-Inhibitor Secukinumab lassen sich die zugelassenen Biologika in zwei weitere Gruppen einteilen: TNF- α -Inhibitoren und IL-12/23-Inhibitoren.

Tabelle 2-4: In Deutschland zur Therapie der Plaque-Psoriasis zugelassene Biologika

Substanz	Applikationsart	Antizytokine Variante	Wirkmechanismus
Etanercept	subkutan	Humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein	Kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF- α an seine Zelloberflächenrezeptoren, der dadurch die biologische Aktivität von TNF- α hemmt
Infliximab	intravenös	Chimärer human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper	Bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF- α , geht mit dem Verlust der biologischen Aktivität von TNF- α einher
Adalimumab	subkutan	Rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper	Hemmt die Interaktion von TNF- α mit Rezeptoren, Neutralisierung von dessen biologischer Aktivität
Ustekinumab	subkutan	Humaner rekombinanter monoklonaler IgG1 κ -Antikörper	Spezifische Bindung an p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23. Somit Hemmung der biologischen Aktivität von humanem IL-12 und IL-23, da p40 nicht an Oberflächen-Rezeptorprotein binden kann
Secukinumab	subkutan	Humaner rekombinanter monoklonaler IgG1 κ -Antikörper	IL-17A-Inhibitor über die selektive Bindung von IL-17A

TNF- α -Inhibitoren

TNF- α -Inhibitoren verhindern zu Beginn der Entzündungskaskade die biologische Aktivität des pro-inflammatorischen Zytokins TNF- α , welches über die Aktivierung dendritischer Zellen die Einwanderung von T-Zellen sowie die Freisetzung weiterer inflammatorischer Zytokine und Chemokine wie IL-1, IL-6, IL-8, Monocyte Chemoattractant Protein-1 und des Vascular Endothelial Growth Factors verursacht (7). TNF- α wird von vielen am psoriatischen Entzündungsprozess beteiligten Zellen produziert. Neben diesem erwünschten Effekt werden jedoch durch TNF- α -Inhibitoren auch andere unerwünschte immunologische Reaktionen, wie die Reaktivierung latenter Infektionen, getriggert. In Deutschland sind derzeit die TNF- α -Inhibitoren Etanercept (Enbrel[®]), Infliximab (Remicade[®]) und Adalimumab (Humira[®]) zugelassen.

Etanercept

Etanercept ist seit 2004 in Deutschland zur Therapie der Psoriasis zugelassen (7). Es ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, MTX oder PUVA nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (13). Etanercept ist ebenfalls zur Therapie der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von sechs Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen oder sie nicht vertragen haben, zugelassen (13).

Etanercept wird während der Induktionsphase (Therapiebeginn bis Woche 12) in der Hochdosis (zweimal wöchentlich à 50 mg) subkutan verabreicht. Im Anschluss oder alternativ zur hohen Dosierung wird entweder zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg subkutan angewandt (13). Die hohe Dosierung in der Induktionsphase wird in der S3-Leitlinie empfohlen (7) und auch in der medizinischen Praxis häufig verwendet. Etanercept ist ein humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, welches in einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO-Zelllinie) überexprimiert wird. Hierbei wird die extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne des humanen TNF-Rezeptor-2 der 75-kDa-Variante (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 zu einem Dimer (Etanercept) kombiniert (13). Etanercept hat eine hohe Affinität zu löslichem, biologisch aktivem TNF- α . Die kompetitive Bindung von freiem TNF- α führt zu dessen biologischer Inaktivität und damit zu einem verminderten Entzündungsprozess (7, 8, 13). Über die direkte Hemmung von TNF- α hinaus kommt es zu weiteren indirekten Veränderungen immunologischer Reaktionen. So bindet Etanercept zusätzlich das Zytokin Lymphotoxin- α (auch TNF- β genannt), welches unter anderem an inflammatorischen und autoimmunen Prozessen beteiligt ist (31-33).

Infliximab

Infliximab ist in Deutschland seit 2005 zur Therapie der Psoriasis zugelassen (7). Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (15). Der ersten i. v.-Infusion folgen weitere i. v.-Infusionen mit einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht nach zwei und sechs Wochen, danach alle acht Wochen (15). Infliximab ist ein chimärer, human-muriner (Mensch/Maus) monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , der mit Hilfe rekombinanter DNS-Technologie in murinen Hybridomazellen hergestellt wird (15). Infliximab ist ein IgG1-Immunglobulin und bindet sowohl an freies als auch an membranständiges (transmembranöses) und bereits rezeptorgebundenes TNF- α (7, 15, 32). *In vivo* hemmt Infliximab durch stabile Komplexbildung die funktionelle Aktivität von TNF- α (15). Wird Infliximab bei der Plaque-Psoriasis angewandt, kommt es durch eine Blockade aktivierter T-Zellen zu einer Verringerung des epidermalen Entzündungsgeschehens sowie durch die induzierte Apoptose zu einer Normalisierung der Keratinozytendifferenzierung in psoriatischen Läsionen (8, 15). Infliximab kann zu einer Reaktivierung von Tuberkulose-Granulomen mit einhergehender Tuberkulose-Reaktivierung führen (8). Aufgrund der chimären human-murinen Struktur kommt es unter Therapie mit Infliximab häufig zu einer Bildung von wirkstoffassoziierten Antikörpern, welche mit einer erhöhten Rate an Infusionsreaktionen und einer verminderten Wirksamkeit einhergehen können (15, 33).

Adalimumab

Adalimumab ist seit 2007 in Deutschland unter anderem zur Therapie der Psoriasis zugelassen (14). Es ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, MTX oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt (14). Nach einer einmaligen subkutanen Induktionsdosis erfolgt die Gabe jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktion (14). Adalimumab ist ein rekombinanter, voll-humaner, monoklonaler Antikörper, der in einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO-Zelllinie) exprimiert wird (14). Es ist ein humanes Immunglobulin vom Typ IgG1 und weist Spezifität zu humanem TNF- α auf (7). Über die spezifische Bindung an sowohl lösliches als auch membrangebundenes TNF- α verhindert Adalimumab dessen Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren und blockiert somit die biologische Aktivität von TNF- α (7, 8, 14). Es verhindert die Induktion endothelialer Adhäsionsmoleküle (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1), die für die Leukozytenmigration verantwortlich sind, und die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine (8, 14). Über Immunpräzipitation ist Adalimumab jedoch in der Lage mit TNF- α große Komplexe zu bilden, die über eine Aktivierung des Komplementsystems oder über antikörperabhängige Zytotoxizität zu einem Aufbrechen von Tuberkulose-Granulomen mit einhergehender Tuberkulose-Reaktivierung führen können (8). Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern kann zu einer eingeschränkten Wirksamkeit führen (14, 33).

IL-12/23-Inhibitoren

IL-12/23-Inhibitoren hemmen spezifisch die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23. Sie sind heterodimere Zytokine, welche von aktivierten, antigenpräsentierenden Zellen, wie Makrophagen, Langerhans-Zellen der Haut, B-Lymphozyten und dendritischen Zellen, ausgeschüttet werden (16, 34). IL-12 vermittelt die Differenzierung von naiven T-Zellen zu Th1-Zellen. Simultan stimuliert es natürliche Killerzellen (2, 16, 34). IL-23 bedingt gemeinsam mit weiteren Botenstoffen die Differenzierung zu Th17-Zellen. Diese produzieren wiederum das pro-inflammatorische IL-17A, welches das Schlüsselzytokin im inflammatorischen Kreislauf der Plaque-Psoriasis darstellt (34). Bisher ist in Deutschland nur der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab (Stelara[®]) für die Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen (Tabelle 2-5).

Ustekinumab

Ustekinumab wurde 2009 in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis zugelassen. Ustekinumab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (16). Ustekinumab wird subkutan verabreicht. Nach der initialen Gabe erfolgt eine weitere Injektion nach vier Wochen, anschließend alle zwölf Wochen (16). Ustekinumab ist ein rein humaner, rekombinanter, monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der mit hoher Spezifität und Affinität an die gemeinsame Protein-Untereinheit (p40) der Zytokine IL-12 und IL-23 bindet.

Die Bioaktivität von freiem IL-12 und/oder IL-23 wird inhibiert, indem Ustekinumab eine Bindung der p40-Protein-Untereinheit an das IL-12R β 1-Rezeptorprotein blockiert, welches auf der Oberfläche von Immunzellen wie T-Zellen und natürlichen Killerzellen exprimiert wird (8, 34, 35). Bereits an IL-12R β 1-Rezeptoren gebundene Interleukine können von Ustekinumab nicht gebunden werden (16). Die Inhibition von IL-12 und IL-23 führt durch Unterbrechung der Differenzierung von T-Zellen zu Th1- und Th17-Zellen zu einer Verbesserung des klinischen Krankheitsbildes der Plaque-Psoriasis (8).

Differenzierung der Biologika

Secukinumab wird gemeinsam mit den Wirkstoffen Etanercept, Infliximab, Adalimumab und Ustekinumab in der Psoriasis-Therapie unter dem Oberbegriff Biologika zusammengefasst. Die zunächst entwickelten TNF- α -Inhibitoren führen zu einer frühen Unterbrechung der Differenzierung kutaner T-Zellen, induzieren Apoptose und hemmen die weitere Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine. Dadurch kommt es zu einer Verringerung des epidermalen Entzündungsgeschehens sowie einer Normalisierung der Keratinozyten-differenzierung (8, 14, 15).

Weiterführende Analysen zeigten, dass die Plaque-Psoriasis nicht ausschließlich auf eine überschießende T-zellvermittelte Reaktion zurückzuführen ist. So induzieren IL-12 und IL-23 eine Reihe pro-inflammatorischer Zytokine, welche eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Plaque-Psoriasis spielen. IL-12/23-Inhibitoren führen über die Unterbrechung der Differenzierung von T-Zellen zu Th17-Zellen zu einer verminderten Expression von IL-17A, welches immunpathologisch besonders zur Aufrechterhaltung und Krankheitsprogression der Plaque-Psoriasis beiträgt (8).

Der Wirkmechanismus von Secukinumab unterscheidet sich von den Wirkmechanismen der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Biologika. Secukinumab greift sehr spät in die Signalkaskade immun-entzündlicher Prozesse ein. Im Gegensatz zu bisher eingesetzten Therapien inhibiert es hochselektiv das für psoriatische Krankheitsprozesse verantwortliche, pro-inflammatorische Zytokin IL-17A ohne weitere immunologisch wichtige Funktionen der Th17-Zellen oder anderer Mitglieder der IL-17-Familie zu beeinträchtigen (4).

Systemische Therapien

Apremilast

Apremilast ist ein oraler Inhibitor des Enzyms PDE-4 und wirkt intrazellulär durch Modulation eines Netzwerks pro- und anti-inflammatorischer Mediatoren. Der Wirkstoff ist seit Januar 2015 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, zugelassen. Apremilast ist in Tablettenform erhältlich (17). PDE-4 ist ein spezifisches Enzym zum Abbau von cAMP in Leukozyten und anderen Körperzellen.

Durch die Hemmung von PDE-4 erhöht sich der intrazelluläre cAMP-Spiegel, was zu einer Herunterregulation der Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen wie z. B. TNF- α , IL-23 und IL-17 führt. Dadurch werden in Entzündungszellen weniger Entzündungsmediatoren gebildet. Zudem wird die Konzentration von anti-inflammatorischen Zytokinen wie IL-10 moduliert. In klinischen Studien zeigte die Einnahme von Apremilast eine signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der Psoriasis (17).

Ciclosporin

Ciclosporin ist ein selektives Immunsuppressivum, welches in Deutschland seit 1993 zur Behandlung schwerster therapieresistenter Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit anderen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, zugelassen ist (7, 18, 19). Ciclosporin wird als Mikroemulsionsformulierung, in Kapselform oder als Saft vertrieben (7, 18, 36). Ciclosporin ist ein neutrales, stark hydrophobes, zyklisches, aus elf Aminosäuren bestehendes Polypeptid (7, 18). Es bindet in T-Zellen an das zytoplasmatische Immunophilin Cyclophilin. Der dabei entstehende Ciclosporin-Immunophilin-Komplex führt über Inhibition der kalziumabhängigen Calcineurin-Phosphatase zur Modulation vielfältiger Transkriptionsfaktoren wie beispielsweise NFAT (32). NFAT induziert die Bildung und Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, TNF- α und IFN- γ (7, 32). Ciclosporin inhibiert daher über Modulation von NFAT selektiv und reversibel die Aktivierung und Immigration von weiteren T-Zellen und neutrophilen Granulozyten in die Dermis (7, 18). Aufgrund der eingeschränkten Praktikabilität und den bei längerer Anwendung gehäuft auftretenden, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu einer Nierenschädigung und Myopathie führen, sowie mit einem erhöhten Malignomrisiko einhergehen können, wird eine Langzeitanwendung von Ciclosporin nicht empfohlen (7, 8, 18, 37).

Fumarsäureester

Fumarsäureester sind in Deutschland zur Therapie der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis zugelassen, sofern eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist (20). Fumarsäureester sind als Individualrezepturen oder als Fertigarzneimittel in Tablettenform (Fumaderm[®] und Fumaderm[®] initial) erhältlich. Der Wirkstoff Dimethylfumarat in Fumaderm[®] wird laut S3-Leitlinie als eigentlicher Wirkstoff angesehen und bewirkt eine intrazelluläre Erhöhung des Glutathion-Spiegels, was zu einer Hemmung redoxsensitiver Kinasen und nachfolgender Inhibition von NF κ B führt. Dieser zelluläre Faktor ist für die Transkription und Expression pro-inflammatorischer Zytokine verantwortlich. Dimethylfumarat wirkt durch die Hemmung von NF κ B stark anti-inflammatorisch und führt zu einer verringerten Infiltration der Haut mit Granulozyten und T-Zellen (7, 20). Zusätzlich inhibieren Dimethylfumarat und sein Metabolit Methylhydrogenfumarat die Reifung dendritischer Zellen (7). Zeitgleich erfolgt durch Monomethylfumarat (ebenfalls ein Metabolit von Dimethylfumarat) eine gesteigerte Sekretion der anti-inflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10 (20). Dimethylfumarat, Monomethylfumarat und Monoethylfumarat inhibieren über einen vorübergehenden intrazellulären Anstieg der Kalzium-Konzentration die Proliferation von Keratinozyten.

Klinisch zeigt sich dies in einer Reduktion der Akanthose und Hyperkeratose (20). *In vitro* induziert Dimethylfumarat in höherer Konzentration die Apoptose, vor allem aktivierter Zellen (7).

Methotrexat

MTX ist indiziert zur Therapie schwerer Formen der Plaque-Psoriasis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (21). Systemisch verabreichtes MTX zur Behandlung der Plaque-Psoriasis ist sowohl in Tablettenform als auch als Fertigspritze zur subkutanen Applikation erhältlich (21, 38). MTX ist ein Folsäureanalogon aus der Gruppe der Antimetabolite. Es inhibiert kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und hemmt die Umwandlung von Folsäure über Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure, welche für die Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten benötigt wird. Somit inhibiert MTX die DNS- und RNS-Synthese, die DNS-Reparatur und die Zellnachbildung (7, 39). Es ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von MTX bei Plaque-Psoriasis auf einer anti-inflammatorischen oder immunsuppressiven Wirkung beruht (7). Möglicherweise erklärt die in psoriatischen Läsionen im Vergleich zu gesunder Haut erhöhte Proliferationsrate der Epithelzellen die Wirksamkeit von MTX bei schweren Formen der Plaque-Psoriasis (39). Aus klinischer Sicht problematisch bleibt die engmaschige Überwachung der Patienten aufgrund der hepatotoxischen Wirkung von MTX (7, 8, 37).

Retinoide

Retinoide sind Vitamin-A-Abkömmlinge (7). Aus dieser Wirkstoffgruppe ist in Deutschland einzig der Wirkstoff Acitretin zugelassen. Acitretin ist unter anderem indiziert zur Therapie von großflächigen und schweren, refraktären Formen der Psoriasis (23). Die Verabreichung erfolgt als Hartkapsel (23). Acitretin ist ein synthetisches, aromatisches Analogon der Retinsäure. Retinoide haben antiproliferative und immunmodulatorische Eigenschaften. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt (7, 23). In klinischen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass Acitretin in der Epidermis zu einer Normalisierung der mitotischen Aktivität sowie zur Normalisierung der Keratinozytenproliferation und Differenzierung führt (23, 32). Weiterhin inhibieren Retinoide die über das Zytokin IL-6 bedingte Induktion von Th17-Zellen sowie die Einwanderung neutrophiler Granulozyten in die Dermis (7). Aufgrund der ausgeprägten Teratogenität sowie unzureichender Wirksamkeit in niedriger Dosierung wird die Therapie mit Acitretin nicht empfohlen (7, 8).

Phototherapie

Zur Therapie mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird UV-Licht unterschiedlicher Spektren alleine oder in Kombination mit lokal oder systemisch angewandten Wirkstoffen eingesetzt (7). Zur Behandlung großflächiger Psoriasisläsionen steht neben einem breiten UV-B-Spektrum auch eine Schmalspektrum-UV-B-Therapie zur Verfügung (7, 8). Für die gezielte Behandlung einzelner psoriatischer Plaques wird ein Excimer-Laser mit monochromatischem UV-B-Licht angewandt (7, 8). Bei der Photochemotherapie (PUVA) wird vor Bestrahlung mit UV-A-Licht ein Photosensibilisator (topisch oder systemisch) verabreicht.

Phototherapien wirken anti-inflammatorisch, indem sie die Mobilität von Langerhans-Zellen reduzieren, die Aktivierung von T-Zellen inhibieren und die Apoptose aktivierter T-Zellen induzieren. Durch Interaktion mit der Keratinozyten-DNS wird die epidermale Hyperproliferation gemindert (vor allem PUVA). Zudem sind anti-angiogenetische Effekte nachweisbar (7).

Topische Therapien

Laut S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris werden verschiedene topische Präparate in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis begleitend zu einer systemischen Therapie eingesetzt. Grundsätzlich bietet sich das topische Therapieregime für die Induktionstherapie an. Im Vergleich dazu ist Secukinumab erst für Patienten zugelassen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen und die Biologika Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Ustekinumab kommen erst bei Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikation der konventionellen systemischen Therapieformen zur Anwendung (1, 8).

Dithranol

Dithranol ist zugelassen zur Behandlung der subakuten und chronischen Plaque-Psoriasis (24). Durch Hemmung des EGF-Rezeptors wirkt Dithranol antiproliferativ auf Keratinozyten (7). Es normalisiert die pathologisch erhöhte Mitoserate der Epidermiszellen in psoriatischen Läsionen (24). Darüber hinaus inhibiert es die Migration und Proliferation von Leukozyten und Lymphozyten (7). Aufgrund seiner hautirritierenden und verfärbenden Wirkung findet Dithranol heute nahezu ausschließlich im stationären Bereich Anwendung (8).

Glukokortikoide

Glukokortikoide werden in Deutschland in einer großen Anzahl zur topischen Therapie der Plaque-Psoriasis angewandt. Grundsätzlich weisen alle Glukokortikoide eine anti-inflammatorische, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung auf (7, 25). Sie interagieren u. a. mit B-Zellen, T-Zellen sowie Langerhans-Zellen und antagonisieren die Synthese von IL-1, IL-2 und weiteren Zytokinen (40). Glukokortikoide binden an nukleäre Rezeptoren und hemmen vielfältige, intrazelluläre Reaktionen wie beispielsweise die Synthese von Entzündungsmediatoren (7). Zusätzlich wirken Glukokortikoide durch Inhibition der Nukleinsäure- und Proteinsynthese antimitotisch (40). Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Follikulitis, periorale Dermatitis und Hautatrophie (7).

Tazaroten

Tazaroten ist ein Acetylen-Retinoid und ist für die lokale Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen (7). Es wird in Deutschland jedoch nicht mehr vertrieben und ist nur noch über Auslandsapotheken erhältlich (7). Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um eine pharmakologisch inaktive Verbindung, welche in der Haut durch Esterasen rasch zum aktiven Carboxylat-Metaboliten Tazarotensäure verstoffwechselt wird (26). Tazarotensäure bindet an nukleäre Retinsäurerezeptoren (RAR- α , - β und - γ). Es wird vermutet, dass dies zu modifizierter Genexpression mit veränderter epidermaler Proliferation und Differenzierung führt (7, 26).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Klinisch bedingt die verminderte Expression von Entzündungsmediatoren in der Epidermis und Dermis eine Verbesserung des Hautbildes. Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Pruritus, Hautbrennen, Erytheme und Irritationen der Haut (7).

Vitamin-D₃-Derivate

Vitamin-D₃-Derivate sind für die kleinflächige äußerliche Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vom Plaque-Typ zugelassen (28). Sie fördern *in vitro* den Grad der Differenzierung und inhibieren die Proliferation von Keratinozyten (28). Daneben zeigen sich immunmodulatorische Effekte auf T-Zellen, Langerhans-Zellen und Monozyten (7). Vitamin-D₃-Derivate binden ähnlich wie Glukokortikoide an nukleäre Rezeptoren und inhibieren hierüber die Expression pro-inflammatorischer Zytokine, während die Freisetzung anti-inflammatorischer Zytokine induziert wird. Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Hautirritationen wie Rötung, Juckreiz und Brennen (7).

Steinkohlenteer

Steinkohlenteer ist in Deutschland für die Behandlung der Psoriasis zugelassen (27). Er wird vor allem in Kombination mit einer nachfolgenden UV-Bestrahlung eingesetzt, um deren Effektivität zu erhöhen (7). Steinkohlenteer ist ein Destillationsprodukt aus Kohle mit verschiedenen Inhaltsstoffen, unter anderem enthält es mutagene Substanzen wie Benzole, Naphthalin und Phenole (7). Steinkohlenteer besitzt auf erkrankter Haut antiphlogistische, antiproliferative, antimikrobielle, antimykotische, photosensibilisierende und anti-akanthotische Eigenschaften. Der genaue Wirkmechanismus ist unbekannt (7). Bekannt ist, dass die epidermale DNS-Synthese unterdrückt wird, wodurch es bei wiederholter Anwendung zu einer Atrophie behandelter Hautareale kommen kann (27).

Weitere topische Therapiemöglichkeiten

Neben den zugelassenen topischen Therapien kommen bei der Behandlung der Plaque-Psoriasis laut S3-Leitlinie auch Calcineurin-Inhibitoren zur Anwendung. Diese sind allerdings nur zur Behandlung des atopischen Ekzems zugelassen. Ihr Einsatz beruht auf den Ergebnissen klinischer Studien, die gute Wirksamkeit bei Psoriasis-Läsionen im Gesichtsbereich, in den Intertrigines und im Genito-Anal-Bereich erzielten. Die Wirksamkeit der Calcineurin-Inhibitoren ist der eines Glukokortikoides, wie z. B. Ciclosporin, ähnlich (7).

Basistherapien

Zur Stabilisierung des Hautzustandes wird begleitend eine Basistherapie mit Emollientia (rückfettenden und pflegenden, wirkstofffreien Cremes, Salben und Lotionen) empfohlen. Zudem kann eine topische Zubereitung von Harnstoff (3-10 %) und Salicylsäure (3-10 %) als Basistherapie verabreicht werden (7, 41). Als begleitende Therapie können auch eine Klimatherapie oder eine psychosoziale Therapie verordnet werden. Bei der Klimatherapie werden längere Aufenthalte in sonnenreichen Regionen oder an mineralhaltigen natürlichen Gewässern (z. B. Totes Meer) empfohlen (41).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	nein	15.01.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-5 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Secukinumab (Stand: 01/2015) (1) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 15.01.2015 (42).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet derzeit zugelassen.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Fachinformation von Cosentyx[®] und der ATC-Klassifikation des Wissenschaftlichen Institutes der AOK (1, 29) sowie internen Quellen von Novartis. Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der aktuell gültigen S3-Leitlinie, Informationen aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank Medline sowie den jeweiligen Fachinformationen. Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Deutschland beruhen auf internen Quellen von Novartis.

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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® (Stand: 01/2015). 2015.
2. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. Expert opinion on investigational drugs. 2013;22(8):993-1005.
3. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Science translational medicine. 2010;2:52ra72.
4. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72 Suppl 2:ii116-23.
5. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. The British journal of dermatology. 2012;167(4):717-24.
6. Krueger JG. Hiding under the skin: A welcome surprise in psoriasis. Nature medicine. 2012;18:1750-1.
7. Nast A. BWH, Mrowietz U., Ockenfels H.M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski H.D., Rosumeck S., Schmid-Ott G., Weberschock T., Rzany B. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.
8. Wozel G. Biologics in der Dermatologie. 2013.
9. van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 A - focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. Seminars in arthritis and rheumatism. 2013;43(2):158-70.
10. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. The British journal of dermatology. 2013;168(2):412-21.
11. World Health Organization. Psoriasis - Report by the Secretariat. In: 6.2 EBrSPai, editor. 2013.
12. World Health Assembly. Psoriasis. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY. 2014.
13. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 01/2014). 2014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 09/2013). 2013.
15. MSD SHARP & DOHME GmbH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 06/2013). 2013.
16. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 02/2014). 2014.
17. Celgene Europe Ltd. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten (Stand: 01/2015). 2015.
18. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun® Optoral Weichkapseln (Stand: 11/2011). 2011.
19. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Immunosporin® Weichkapseln (Stand: 09/2011). 2011.
20. Biogen Idec GmbH. Fachinformation FUMADERM® initial und FUMADERM® (Stand: 09/2013). 2013.
21. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand: 07/2014). 2014.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Balneotherapie. Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses. Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2008.
23. Dermapharm AG. Fachinformation Acicutan 10 mg und 25 mg Hartkapseln (Stand: 12/2012). 2012.
24. Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Psoradexan®/mite/forte (Stand: 03/2013). 2013.
25. Almirall Hermal GmbH. Fachinformation Monovo® 1 mg/g Creme (Stand: 09/2013). 2013.
26. Allergan Inc. Prescribing Info Tazorac® (Stand: 12/2013). 2013.
27. medphano Arzneimittel GmbH. FI Lorinden® Teersalbe (Stand: 12/2008). 2008.
28. LEO Pharma A/S. Fachinformation Daivonex® 50 µg/g Salbe (Stand: 01/2012). 2012.
29. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2015.
30. Lynch M, Kirby B, Warren RB. Treating moderate to severe psoriasis - best use of biologics. Expert review of clinical immunology. 2014;10(2):269-79.
31. Spadaro A, Lubrano E, Ferrara N, Scarpa R. Etanercept in psoriatic arthritis. The Journal of rheumatology Supplement. 2012;89:74-6.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. *Cytokine*. 2013;61(3):704-12.
33. Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS, Raychaudhuri SP, Wehrli LN, Ono Y, et al. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;44(2):121-40.
34. Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab. *American journal of clinical dermatology*. 2011;12(2):113-25.
35. Toussiot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflammation & allergy drug targets*. 2012;11(2):159-68.
36. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun® Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: 06/2011). 2011.
37. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Archives of dermatology*. 2012;148(1):95-102.
38. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze (Stand: 06/2011). 2011.
39. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten (Stand: 07/2012). 2012.
40. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Clobetasol acis® (Stand: 07/2013). 2013.
41. Deutscher Psoriasis Bund e.V. Patientenleitlinie zur Behandlung der Psoriasis der Haut. Deutscher Psoriasis Bund e.V.; 2011. p. 1-36.
42. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.01.2015 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Cosentyx - Secukinumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2015.