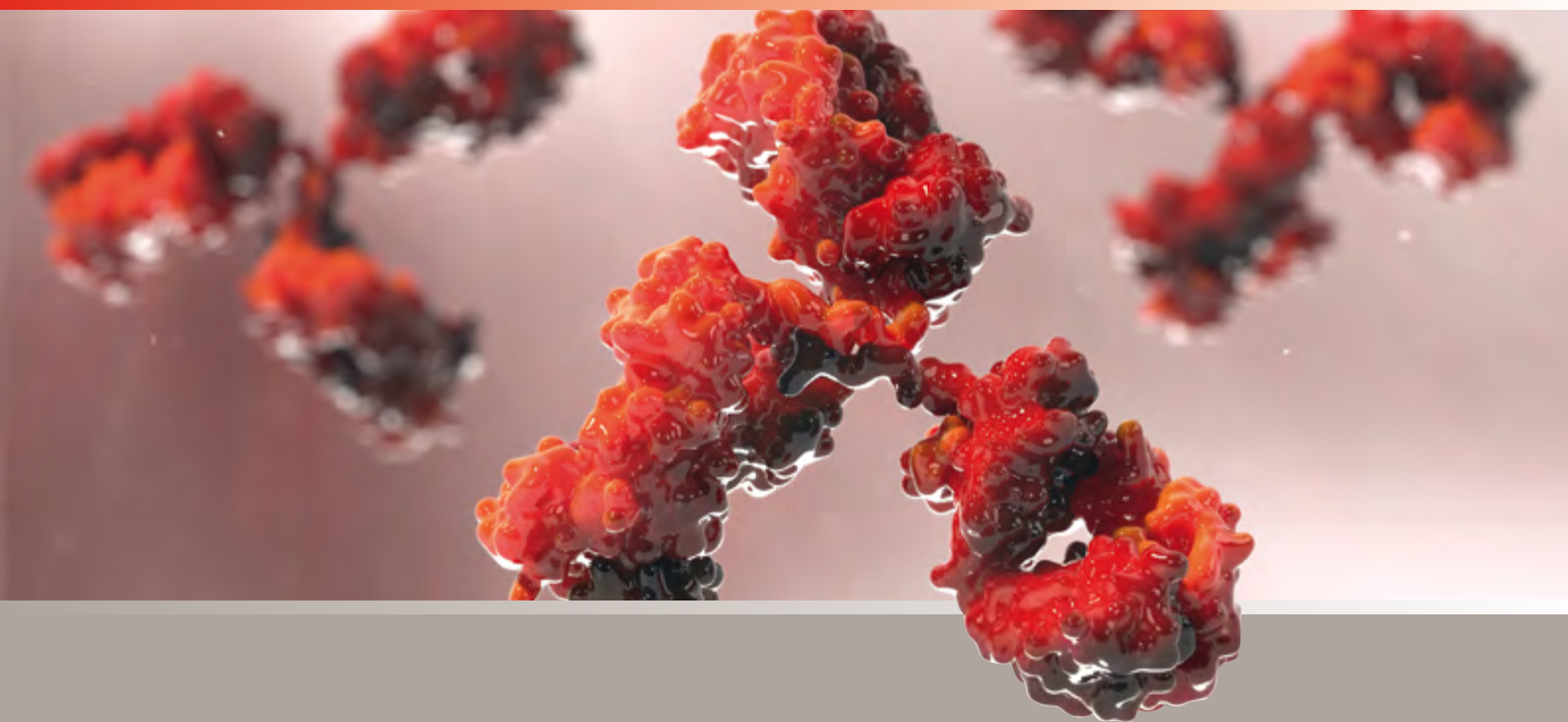


[Dieses Dokument ist ausschließlich
medizinischem Fachpersonal vorbehalten.]

FACTS & FIGURES



Produktprofil Taltz®

Stellenwert von Ixekizumab in der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwererer bis schwerer Plaque-Psoriasis

Advisory Board*

Univ.-Prof. Dr. Georg Stingl, Medizinische Universität Wien; **Dr. Rainer Hügler**, Klinikum Klagenfurt; **Prim. Univ.-Doz. Dr. Robert Müllegger**, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt; **Univ.-Prof. Dr. Gudrun Ratzinger**, Medizinische Universität Innsbruck; **Dr. Leo Richter**, Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien; **Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Riedl**, Medizinische Universität Wien; **Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Trautinger**, Universitätsklinikum St. Pölten; **Prim. Univ.-Prof. Dr. Beatrix Volc-Platzer**, Donauspital - SMZ Ost Wien; **Univ.-Prof. Dr. Peter Wolf**, Medizinische Universität Graz

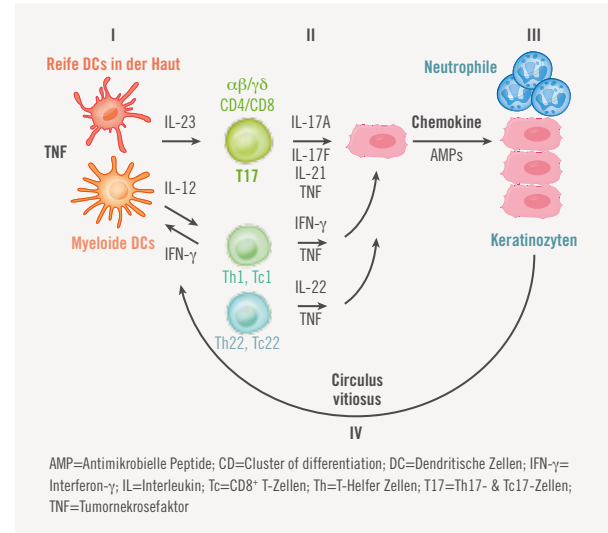
*von den Mitgliedern des Advisory Boards begutachtet und zur Publikation empfohlen.

Die Psoriasis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung mit einer weltweiten Prävalenzrate von 2 bis 3% (1,2). In Österreich sind demgemäß ca. 250.000 Menschen davon betroffen (3).

Die chronische Plaque-Psoriasis oder Psoriasis vulgaris stellt mit 90% die häufigste Manifestation dar (1). Sie kann in ihrer klinischen Ausprägung stark variieren, d.h. es gibt sowohl chronisch stabile, als auch progrediente und schubhafte Verläufe mit symptomfreien Phasen. Für die Erstmanifestation sowie für das Auftreten neuer Schübe spielen dabei neben einer genetischen Prädisposition Umwelteinflüsse eine wesentliche Rolle (2,4). Als Auslöser gelten zum Beispiel Streptokokken-Infektionen, Medikamente (Lithium, Betablocker, Imiquimod), mechanische Belastungen im Sinne von isomorphen Reizeffekten (Köbner-Phänomen) sowie psychischer Stress (2,5-8). Durch die besondere Lokalisation der psoriatischen Plaques an exponierten Stellen, wie z. B. den Streckseiten von Ellbogen und Knie, der Kopfhaut oder auch den Nägeln (9), ist der Leidensdruck der Betroffenen nicht zuletzt auch aufgrund zusätzlicher Beschwerden wie Juckreiz besonders hoch (10). Die durch die Krankheit bedingte psychosoziale Belastung ist oftmals mit einer eingeschränkten Lebensqualität verbunden und kann von Einschränkungen im täglichen Leben und in sozialen Beziehungen bis hin zu sozialem Rückzug und Isolation reichen. Zudem weisen Psoriasis-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für Depressionen, Angststörungen und Selbstmordgedanken auf (11-13). Weitere Komorbiditäten sind unter anderem metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (10,14,15). Die Prävalenzrate von Psoriasis-Arthritis unter Psoriasis-Patienten wird auf ca. 30% geschätzt (9).

Wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten 20 Jahre haben zu einem Paradigmenwechsel im Verständnis und in der Behandlung der Psoriasis geführt. Während man lange Zeit glaubte, es handle sich um eine reine Hauterkrankung, gilt Psoriasis heute als eine systemisch entzündliche Erkrankung, die auf einer Dysregulation des nativen und adaptiven Immunsystems beruht (5,16). Im Zentrum stehen dabei proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interferon (IFN)- γ sowie Interleukin (IL)-12, IL-23, IL-17A und IL-22. Diese Zytokine werden u.a. von dendritischen Zellen (DC) und T-Zellen sezerniert und leiten einen Entzündungsprozess ein, der durch positive Rückkopplungsschleifen aufrechterhalten und verstärkt wird (**Abbildung 1**) (5). Eine besondere Schlüsselrolle in diesem Prozess kommt rezenten Daten zufolge IL-17A zu (16-18). Dieses proinflammatorische Zytokin wird u.a. von einer speziellen Subpopulation von T-Helfer-Zellen produziert (Th17), deren Aktivierung von IL-23 abhängt, weshalb man

Abb.1: Zusammenspiel von angeborenem und erworbenem Immunsystem in der Initiierung und Aufrechterhaltung der Psoriasis (modifiziert nach 5)



auch von der IL-23-/IL-17A-Immunachse spricht (18). Da auch CD8⁺ T-Zellen (Tc17) sowie $\gamma\delta$ T-Zellen IL-17 freisetzen, spricht man im Allgemeinen auch von T17-Zellen (5). Zudem werden u.a. auch natürliche Killer T(NKT)-Zellen, Mastzellen und Neutrophile zu IL-17-produzierenden Zellen gezählt (18,19). Im Folgenden wird die durch das Zusammenspiel proinflammatorischer Zytokine ausgelöste Entzündung auch von Keratinozyten verstärkt, indem diese weitere Zytokine, Chemokine sowie antimikrobielle Peptide (AMP) sezernieren (5,16). Letztendlich kommt es neben der Infiltration von Immunzellen zu einer Hyperproliferation der Keratinozyten, die in 4 bis 5 Tagen und somit 10-fach schneller als unter normalen Bedingungen aus dem Stratum basale in das Stratum corneum wandern und dabei nicht regulär ausdifferenzieren können. Die verstärkte Proliferation und die mangelhafte Differenzierung manifestieren sich in einer Verdickung der Epidermis und führen zu den für die Plaque-Psoriasis typischen Hautschuppen (16).

Die Erkenntnisse zur Pathogenese der Psoriasis führten in den letzten Jahren zu therapeutischen Neuentwicklungen, die gezielt in die Entzündungskaskade eingreifen. Zu diesen zählt beispielsweise Ustekinumab, welches durch Bindung an die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 die biologische Aktivität dieser Zytokine hemmt (20). Dadurch beeinflusst Ustekinumab sowohl Th1 als auch Th17 medierte Entzündungsreaktionen und könnte damit einen breiteren Effekt auf das adaptive Immunsystem haben. Einen neuen, noch spezifischeren therapeutischen Ansatz stellen die Antikörper Secukinumab und Ixekizumab dar, die gezielt IL-17A neutralisieren (21). Zudem ist der Rezeptorblocker Brodalumab in Entwicklung, der eine Unter-

einheit des IL-17-Rezeptors (IL-17RA) blockiert und damit auch die Effektorfunktion von IL-17A, F, A/F und E der IL-17-Zytokinfamilie (IL-17A-F) inhibiert (22).

Am 25. April 2016 erhielt Ixekizumab (Handelsname Taltz®) die europäische Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Im folgenden Produktprofil werden Daten zu Ixekizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zusammengefasst und evaluiert.

Ixekizumab

Ixekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an humanes IL-17A bindet und die Interaktion mit dessen Rezeptor blockiert ($K_D < 3\text{pM}$) (23). Die biochemischen und biophysikalischen Eigenschaften von Ixekizumab ermöglichen eine effiziente klinische Wirksamkeit (24,25) und sind Folge eines sorgfältigen Entwicklungsprozesses (23).

Durch die Humanisierung des initial murinen Antikörpers konnte gewährleistet werden, dass Ixekizumab vorwiegend humanem IgG4 entspricht (98,2% humane Keimbahnsequenz), wodurch eine potentielle Immunogenität reduziert wird. Gleichzeitig ermöglichte der Humanisierungsprozess eine Optimierung der Bindungsaffinität des Antikörpers für IL-17A. Dies wurde durch den Erhalt von nur 24 murinen Aminosäuren in den hypervariablen Regionen des Antikörpers (CDR, komplementaritätsbestimmende Region) erreicht, die die Bindung an das Antigen und damit die Spezifität vermitteln. Durch einen gezielten Aminosäureaustausch in der sogenannten „hinge“ Region konnte die Stabilität von Ixekizumab erhöht werden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Ixekizumab beträgt somit ca. 13 Tage (26).

Da ausschließlich eine Neutralisierung des löslichen Zytokins IL-17A erreicht werden sollte, wurde Ixekizumab gezielt als IgG4-Antikörper-Subtyp entwickelt (23). Im Vergleich zu anderen IgG-Subtypen wie IgG1 oder IgG3, besitzen IgG4-Antikörper wenig Potential, Antikörper-medierte Entzündungsreaktionen auszulösen, da sie mit sehr geringer Affinität an Fcγ-Rezeptoren und an Komponenten des Komplementsystems binden (27). Ixekizumab weist somit eine geringe Effektorfunktion auf (23).

Aufgrund der Tatsache, dass Ixekizumab spezifisch an IL-17A und an kein anderes Mitglied der IL-17-Familie bindet, inhibiert es ausschließlich die von IL-17A induzierten patho-

genen Effekte im chronischen Entzündungsprozess und ermöglicht weiterhin eine Abwehr extrazellulärer Pathogene durch IL-17F (23).

Untersuchungen zur Wirkung von Ixekizumab an Hautbiopsien von psoriatischen Plaques vor und nach 2-wöchiger Behandlung zeigten, dass Ixekizumab dosisabhängig die epidermale Hyperplasie sowie die Infiltration von mDCs (myeloische dendritische Zellen) und T-Zellen vermindert. Zudem konnte in Woche 2 eine Reduktion der AMP-Spiegel in der Epidermis und eine verringerte Expression krankheitsrelevanter Gene (Zytokine, Chemokine) demonstriert werden. Dabei war der Genexpression-modulierende Effekt durch IL-17A-Blockade stärker als durch TNF-α-Neutralisierung mittels Etanercept. Nach 6-wöchiger Behandlung wiesen die mit Ixekizumab behandelten psoriatischen Läsionen annähernd keine pathologischen Charakteristika mehr auf. Diese Studie konnte damit einmal mehr die zentrale Rolle von IL-17A als Psoriasis-mediierendes Zytokin aufzeigen (28).

Studiendesign von UNCOVER-1, -2 und -3

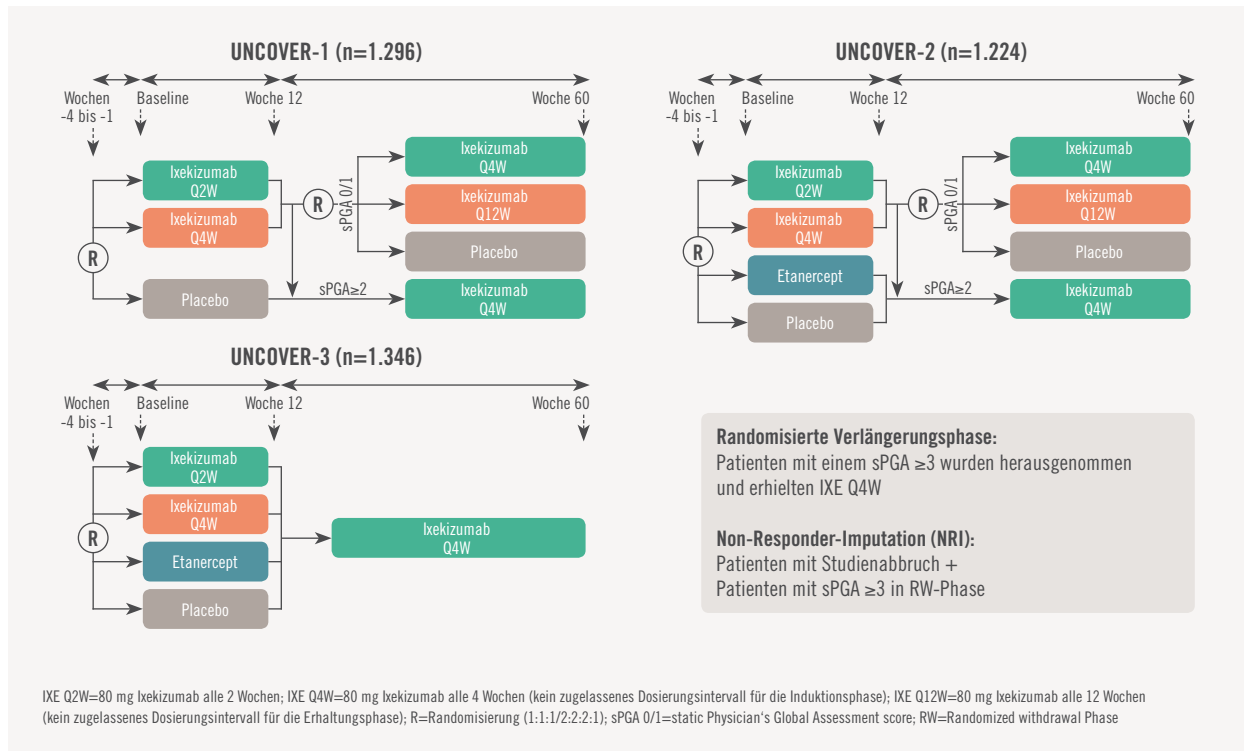
Ixekizumab wurde in drei randomisierten, doppelblinden, Phase-III-Studien (UNCOVER-1, UNCOVER-2, und UNCOVER-3) in Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit bei insgesamt 3.866 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht, die für eine systemische Therapie in Frage kamen (**Abbildung 2**) (24,25). Zentrale Einschlusskriterien waren eine chronische Plaque-Psoriasis von mind. 6 Monaten Dauer, ein PASI (Psoriasis Area Severity Index) von ≥ 12 und ein sPGA (static Physician Global Assessment) von ≥ 3 sowie eine betroffene Körperoberfläche (body surface area, BSA) von mindestens 10%.

In allen drei Studien erhielten die Patienten während der Induktionsphase von 12 Wochen randomisiert subkutane Injektionen mit Placebo oder, nach einer Initialdosis von 160 mg Ixekizumab in Woche 0, 80 mg Ixekizumab alle zwei (Q2W) oder alle 4 Wochen (Q4W)¹. UNCOVER-2 und UNCOVER-3 schlossen zusätzlich eine Vergleichsgruppe ein, die 50 mg Etanercept zweimal wöchentlich subkutan erhielt. Zudem wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab in der Erhaltungsphase über einen Zeitraum von weiteren 48 Wochen untersucht. Allen drei UNCOVER-Studien ist eine fünfjährige Verlängerungsphase von insgesamt 264 Wochen angeschlossen.²

Der kombinierte primäre Endpunkt war in allen UNCOVER-Studien ein PASI 75-Ansprechen (PASI 75) und ein sPGA-Score von 0 („erscheinungsfrei“) oder 1 („fast er-

¹ Ixekizumab alle 4 Wochen (Q4W) während der Induktionsphase ist kein zugelassenes Dosisintervall. ² Die zugelassene Dosierung für die Therapie von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis von Erwachsenen mit Ixekizumab beginnt mit einer Initialdosis von 2x 80 mg in Woche 0, gefolgt von 80 mg (1 Injektion) alle 2 Wochen bis Woche 12 während der Initialphase und eine Injektion mit 80 mg alle 4 Wochen in der anschließenden Erhaltungsphase.

Abb.2: Studiendesign der Phase-III-Studien UNCOVER-1, -2, und -3 (24,25)



scheinungsfrei“) mit einer 2-Punkt-Verbesserung vom Ausgangswert nach 12 Wochen. Ein PASI 90-Ansprechen, eine komplette Erscheinungsfreiheit (PASI 100 und sPGA von 0), Verbesserungen des Juckreizes, gemessen anhand der Itch Numeric Rating Scale (NRS) sowie der Lebensqualität, gemessen anhand des Dermatology Life Quality Index (DLQI), wurden u. a. als sekundäre Endpunkte definiert.

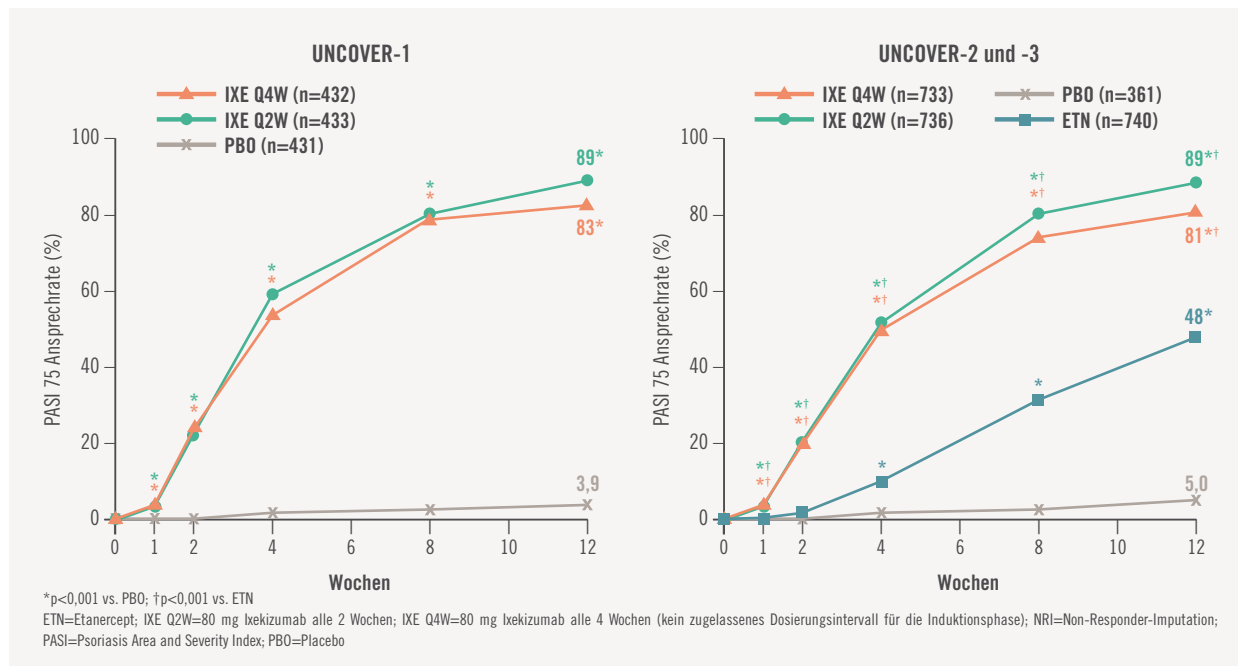
Die Patienten in den drei UNCOVER-Studien hatten ein durchschnittliches Alter von 46 Jahren, einen durchschnittlichen BMI von 30 und litten seit durchschnittlich 19 Jahren an Plaque-Psoriasis. Patienten aller Behandlungsgruppen hatten einen mittleren Baseline-PASI von 20 und etwa die Hälfte hatte einen Baseline-sPGA von ≥ 4 („schwer“ bis „sehr schwer“) (24,25). Die durchschnittlich betroffene Körperoberfläche betrug $>26\%$. Rund zwei Drittel (64%) der Patienten waren bereits mit anderen systemischen Therapien (biologisch, konventionell systemisch oder Psoralen plus UV-A; PUVA) vorbehandelt worden. 23% der Patienten litten zu Studienbeginn auch an einer Psoriasis-Arthritis (26).

Wirksamkeit von Ixekizumab in der Induktionsphase bis Woche 12

Alle drei UNCOVER-Studien ergaben eine signifikant höhere Wirksamkeit beider Ixekizumab-Behandlungsgruppen (Q2W und Q4W) während der Induktionsphase im Vergleich zu Placebo und in UNCOVER-2 bzw. -3 auch im Vergleich zu Etanercept. So erzielten rund 89% aller Patienten eine klinisch relevante PASI 75-Verbesserung im Ixekizumab-Q2W-Arm bzw. bis zu 83% im Q4W-Arm (**Abbildung 3**). Die Wirksamkeit von Ixekizumab trat in allen Studien rasch ein. Bereits in Woche 1 war der Anteil der Patienten mit einem PASI 75 im Vergleich sowohl zu Placebo als auch zu Etanercept signifikant höher ($p < 0,0001$). Nach 4 Wochen erreichten unter Ixekizumab rund 50% der Patienten eine PASI 75-Verbesserung, während es unter Etanercept 8 bis 12% waren. Des Weiteren erzielte ein großer Anteil der Patienten aller drei UNCOVER-Studien einen PASI 90, mit rund 68 bis 71% in den Ixekizumab-Q2W und rund 60 bis 65% in den Ixekizumab-Q4W Gruppen. Eine komplette Erscheinungsfreiheit

In den Phase-III-Studien UNCOVER-1, -2, und -3 war die Wirksamkeit von Ixekizumab nach 12-wöchiger Behandlung hinsichtlich Effektivität und Schnelligkeit des Wirkeintritts sowohl Placebo als auch Etanercept signifikant überlegen. Erste signifikante Unterschiede zeigten sich bereits nach der ersten Behandlungswoche. Im Durchschnitt erreichten etwa 50% aller Ixekizumab-Patienten bereits nach 4 Wochen eine 75%ige Verbesserung der Hautsymptomatik (PASI 75).

Abb.3: Anteil der Patienten mit einer PASI 75-Antwort in der Induktionsphase (bis Woche 12), NRI (24,25)



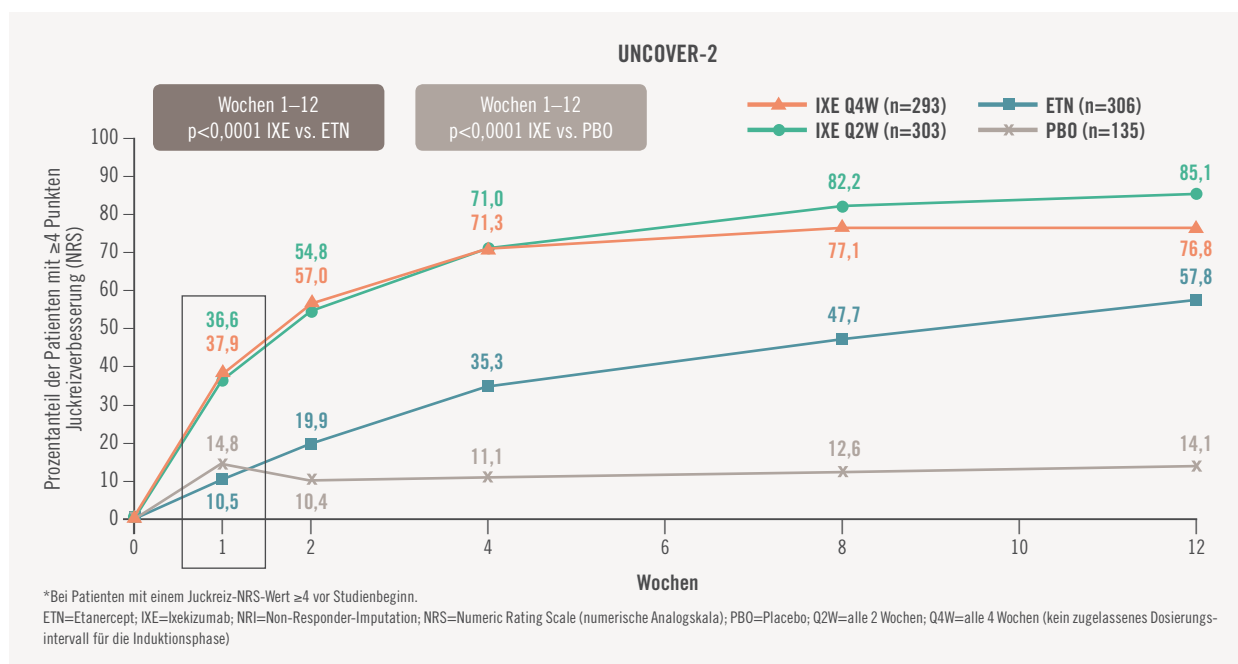
freiheit der Haut, d.h. eine PASI 100-Antwort, wiesen 35 bis 41% bzw. 31 bis 35% der Studienteilnehmer unter Ixekizumab-Q2W bzw. -Q4W auf (24,25).

Von den Patienten in der Studie UNCOVER-2, die zu Beginn einen Juckreiz-NRS-Wert von ≥ 4 hatten, berichteten bereits in Woche 1 mehr als ein Drittel über signifikante Verbesserungen des Juckreizes (**Abbildung 4**). Nach 12

Wochen gaben mehr als 80% der Patienten einen signifikanten Rückgang ihres Juckreizes an (24).

Eine integrierte Analyse der UNCOVER-Studien-2 und -3 zeigte sowohl für Biologika-naive als auch für Patienten, die mit Biologika vorbehandelt waren (ca. 19%), eine vergleichbare Wirksamkeit von Ixekizumab (29). Die Wirksamkeit von Ixekizumab wurde außerdem unabhängig von Alter, Ge-

Abb.4: Anteil der Patienten mit Juckreizverbesserungen in der Induktionsphase (bis Woche 12), NRI (24)



schlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Gewicht, PASI-Schweregrad bei Studienbeginn, Lokalisation der Plaques und gleichzeitig bestehender Psoriasis-Arthritis nachgewiesen (26).

Wirksamkeit von Ixekizumab in der Erhaltungsphase bis Woche 60

Patienten, die zu Studienbeginn Ixekizumab erhalten hatten und die in Woche 12 als Responder definiert waren, d.h., die einen sPGA Wert von 0 oder 1 hatten, wurden in UNCOVER-1 und UNCOVER-2 für weitere 48 Wochen neu randomisiert und erhielten in der Folge entweder Placebo, 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen (Q4W) oder alle 12 Wochen (Q12W)¹ (Abbildung 2). Diese Re-Randomisierung ermöglichte damit nicht nur die Ermittlung des optimalen Dosisintervalls während der Erhaltungsphase, sondern untersuchte auch die Rückfallrate sowie das Wiederansprechen nach Absetzen der Ixekizumab-Therapie. Non-Responder nach der Induktionsphase (sPGA ≥ 2) sowie Patienten mit Rückfall während der Erhaltungsphase (sPGA ≥ 3) erhielten 80 mg Ixekizumab-Q4W. Fehlende Daten während der Erhaltungsphase (Woche 12 bis 60) bzw. Patienten mit Rückfall während der Erhaltungsphase (sPGA ≥ 3) wurden als fehlendes Ansprechen (Non-Responder) gewertet (Non-Responder-Imputation, NRI).

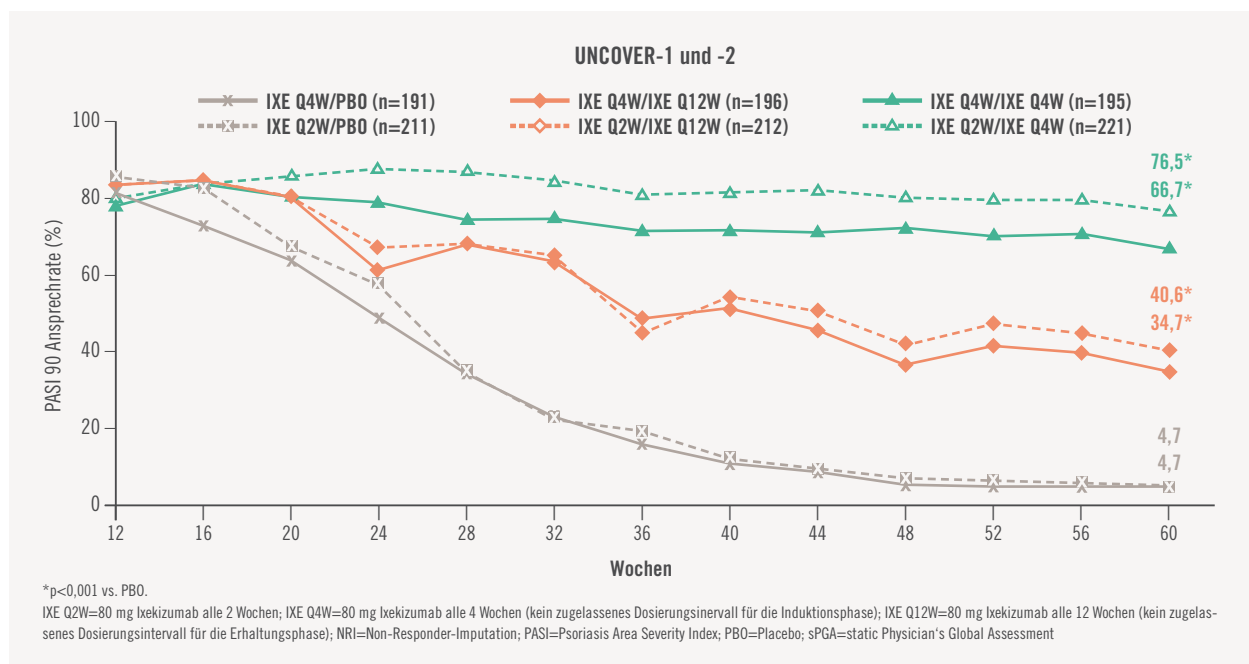
Rund 70% der primären Responder (sPGA 1 oder 0), die in Woche 12 zu Ixekizumab-Q4W re-randomisiert worden

waren, erreichten in Woche 60 einen PASI 90 (Abbildung 5). Im Gegensatz dazu blieben die Ansprechraten der Patienten, die während der Erhaltungsphase zu Q12W bzw. zu Placebo re-randomisiert worden waren, weniger konstant: Nur rund 38% bzw. rund 5% zeigten in Woche 60 einen PASI 90. Rund 77% der Patienten, die Ixekizumab alle 2 Wochen (Q2W) während der Induktionsphase und alle 4 Wochen (Q4W) während der Erhaltungsphase erhalten hatten, konnten zwischen Woche 12 und Woche 60 einen PASI 90 aufrecht halten. Im Gegensatz dazu waren es 67% in der Gruppe, die sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase 80 mg Ixekizumab (Q4W/Q4W) erhalten hatten. Damit erwies sich ein Dosisintervall von 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen während der Induktionsphase (nach 2x 80 mg Ixekizumab in Woche 0), gefolgt von 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen während der Erhaltungsphase als das wirksamere Verabreichungsregime und ist damit auch das zugelassene Dosisintervalls (25,26).

Bei Patienten mit einem sPGA 0 oder 1 in Woche 12, die zu Placebo re-randomisiert worden waren, betrug die mediane Zeit bis zu einem Rückfall (sPGA ≥ 3) gemäß kombinierter Analyse der beiden Studien UNCOVER-1 und UNCOVER-2 164 Tage. Rund 72% dieser Patienten erreichten innerhalb von 12 Wochen nach erneutem Therapiebeginn mit Ixekizumab 80 mg Q4W wieder einen sPGA von 0 oder 1 (26).

Im Gegensatz zu Patienten aus UNCOVER-1 und -2, traten alle Patienten aus UNCOVER-3 in eine Langzeit-Verlän-

Abb.5: Wirksamkeit von Ixekizumab in der Erhaltungsphase (PASI 90, Woche 12 bis 60), NRI (25)



¹ Ixekizumab alle 12 Wochen (Q12W) während der Erhaltungsphase ist kein zugelassenes Dosisintervall.

gerungsperiode ein. Ab Woche 12 erhielten alle Patienten 80 mg Ixekizumab-Q4W. Patienten, die in der Induktionsperiode Placebo erhalten hatten, starteten mit einer Initialdosis von 160 mg Ixekizumab gefolgt von 80 mg Ixekizumab-Q4W. Studienteilnehmer, die während der Induktionsperiode Etanercept erhalten hatten, wechselten erst nach einer 4-wöchigen Auswaschperiode auf 80 mg Ixekizumab-Q4W (25).

Bei Patienten, die in der Induktionsphase Placebo oder Etanercept erhalten hatten und auf Ixekizumab umgestellt wurden, zeigte sich ebenfalls ein rasches und anhaltendes Ansprechen vergleichbar mit jenem bei Patienten, die bereits initial mit Ixekizumab behandelt worden waren (**Abbildung 6**). Wie in UNCOVER-1 und -2, zeigte das Dosierungsschema mit Ixekizumab 80 mg Q2W in der Induktionsperiode und Ixekizumab 80 mg Q4W in der Erhaltungsphase die effektivste Wirkung. So erreichten 73% der Patienten ein PASI 90-Ansprechen und 55% einen PASI 100, d.h. eine komplette Hauterscheinungsfreiheit (25).

Mit einer 4-wöchentlichen Gabe von Ixekizumab in der Erhaltungsphase konnte das Aufrechterhalten einer hohen Ansprechrate bis Woche 60 gezeigt werden, wobei über 50% der Patienten eine komplette Hauterscheinungsfreiheit (PASI 100) erreichten.

Wirksamkeit bei Nagel-Psoriasis

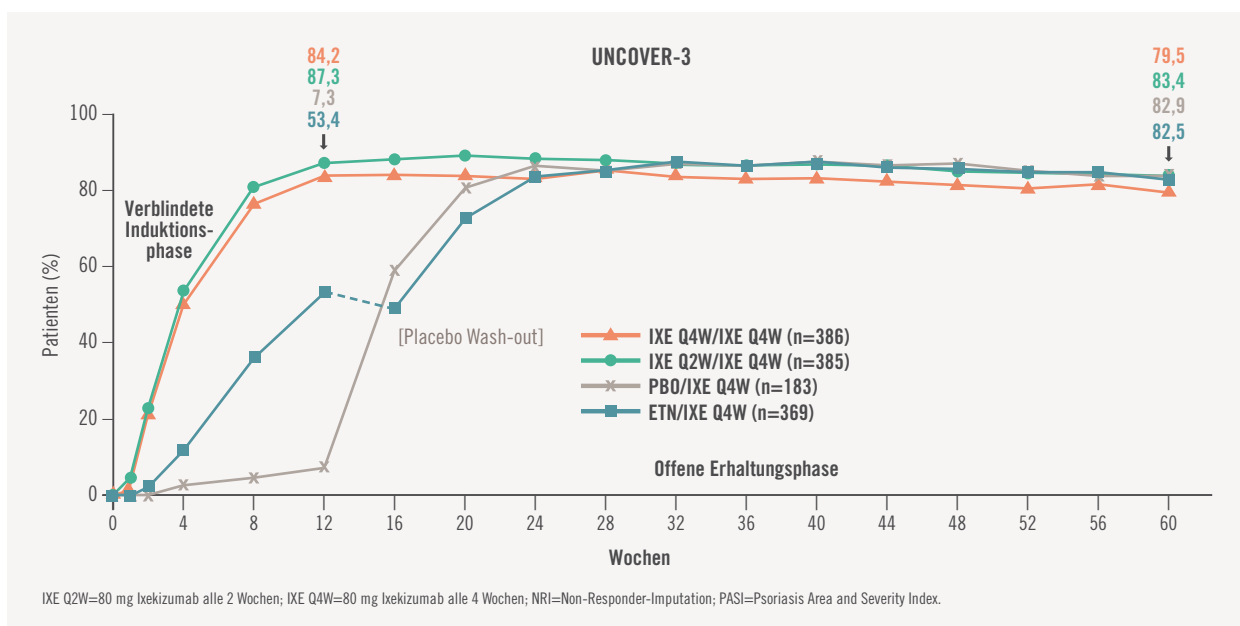
Etwa 40% der Patienten aus UNCOVER-3 wiesen eine Nagelbeteiligung mit einem durchschnittlichen NAPS (Nail Psoriasis Severity Index)-Wert von 38 auf. Bereits in Woche 12

konnten signifikant höhere NAPS-Verbesserungen unter Ixekizumab als unter Placebo oder Etanercept erzielt werden. Bis Woche 60 verbesserte sich der NAPS-Wert bei Patienten unter Ixekizumab-Q4W während der Erhaltungsphase um rund 80%. Über 50% dieser Patienten wiesen zu Woche 60 einen NAPS-Wert von 0 auf, d.h., sie waren an den Nägeln erscheinungsfrei. Auch rund 50% jener Patienten, die in der Induktionsphase mit Placebo oder Etanercept behandelt worden waren und erst danach Ixekizumab-Q4W erhalten hatten, erreichten zu Woche 60 einen NAPS-Wert von 0 (30).

Wirksamkeit bei Kopfhaut-Psoriasis

Bei rund 90% der Patienten war auch die Kopfhaut von Plaque-Psoriasis betroffen, wobei der mittlere PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index)-Wert bei ca. 20 lag. Bis Woche 12 lag die durchschnittliche PSSI-Verbesserung bei Patienten unter Ixekizumab-Q2W & -Q4W bei rund 90%. Die Verbesserungen waren schnell, so erreichten rund 50% der Patienten, die Ixekizumab-Q2W erhalten hatten, nach nur 4 Wochen ein PSSI 100-Ansprechen. Am Ende der Induktionsphase waren mehr als 74% der Patienten unter Ixekizumab-Q2W an der Kopfhaut erscheinungsfrei (PSSI 100). Dieses Ansprechen blieb auch während der Erhaltungsphase erhalten. So erzielten über 76% der Patienten, die während der Induktionsphase Ixekizumab-Q2W gefolgt von Ixekizumab-Q4W bis Woche 60 erhalten hatten, einen PSSI 100, d.h. eine komplette Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (31). Dies galt auch für Patienten, die während der Induktionsphase mit Placebo oder Etanercept behandelt worden waren (32).

Abb.6: Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Ixekizumab bis Woche 60 (PASI 75) in UNCOVER-3, NRI (25)



Wirksamkeit bei palmoplantarer Beteiligung

Auch bei Patienten mit palmoplantarer Beteiligung (ca. 9% in den UNCOVER-2- und -3-Studien) war Ixekizumab wirksam: Zu Woche 12 erzielten rund drei Viertel dieser Patienten eine 75%ige Verbesserung des PPASI (Palmoplantar Psoriasis Area Severity Index), und ca. die Hälfte der Patienten war nach 12 Wochen erscheinungsfrei (PPASI 100) (33,34). Ähnliche PPASI 75-Ansprechraten konnten während der Erhaltungsphase aufrechterhalten bzw. sogar verbessert werden. So erreichten 60 bis 70% der Patienten bis Woche 60 ein PPASI 100-Ansprechen (UNCOVER-3) (34).

Verbesserung der Lebensqualität unter Ixekizumab

In den UNCOVER-Studien 2 und 3 war Ixekizumab in Woche 12 mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden, gemessen anhand der mittleren Reduktion gegenüber den Ausgangswerten im DLQI. An Woche 12 erreichte ein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten unter Ixekizumab (>60%) als unter Placebo (6 bis 8%; p<0,001%) oder Etanercept (34 bis 44%, p<0,001) einen DLQI-Wert von 0 oder 1. Dabei zeigte sich eine Korrelation des DLQI mit zunehmender Erscheinungsfreiheit: Während bis zu 85% der Patienten mit einer PASI 100-Antwort einen DLQI-Wert von 0/1 erzielten, waren es nur 52% der Patienten mit einer 75 bis 89%igen Verbesserung des PASI (24). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Analyse der Phase-II-Studie von Leonardi et al. (35), die eine Assoziation zwischen Grad der Erscheinungsfreiheit, Abnahme des Juckreizes und Verbesserung der Lebensqualität zeigte.

Sexualität unter Ixekizumab

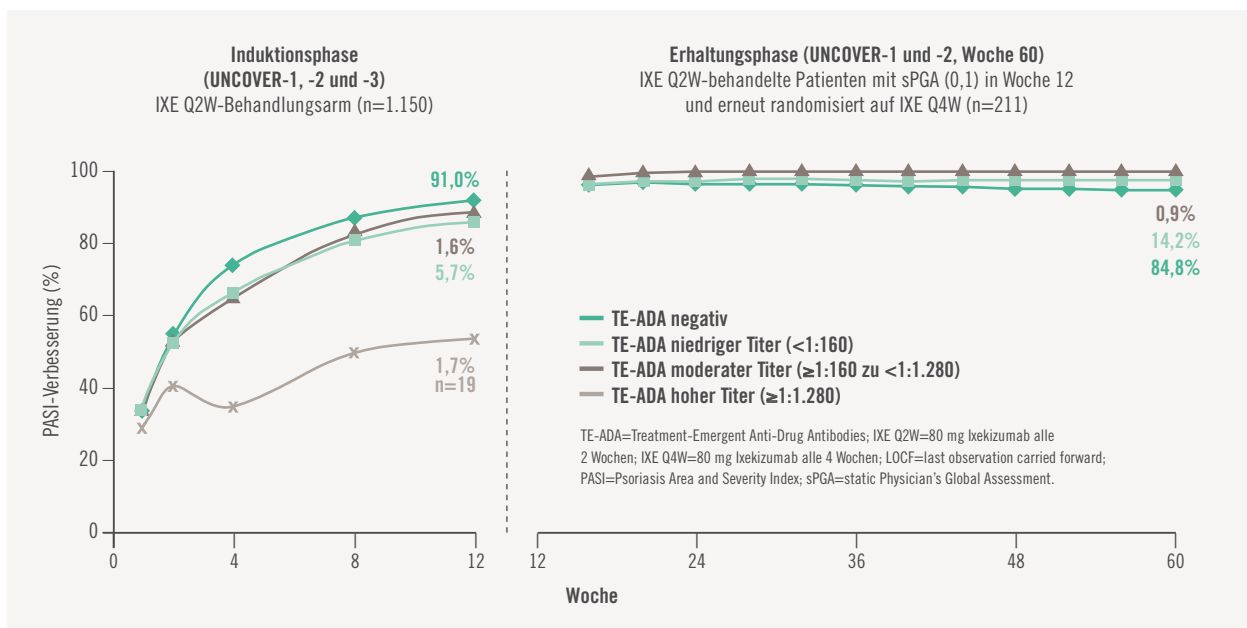
In den UNCOVER-Studien berichteten rund 46% der Patienten, dass sich die Psoriasis negativ auf ihr Sexualleben auswirkt. Bereits nach 2 Wochen wurden bei rund 50% der mit Ixekizumab behandelten Patienten (Q2W & Q4W) signifikante Verbesserungen festgestellt. Zum Ende der Induktionsphase erlebten bis zu 80% der Patienten unter Ixekizumab ihre Sexualität als weniger eingeschränkt. Dieser positive Effekt wurde häufiger bei Patienten beobachtet, die eine komplette Hauterscheinungsfreiheit (PASI 100) aufwiesen, und betraf Frauen wie Männer gleichermaßen (36,37).

Immunogenität

Prinzipiell können alle Biologika zur Entwicklung von „anti-drug antibodies“ (ADA) führen, unabhängig davon, ob es sich um humanisierte oder humane Antikörper handelt (38). Tests zur Messung von ADAs unterscheiden sich hinsichtlich Sensitivität und Wirkstofftoleranz, weshalb ADA-Titer verschiedener Wirkstoffe nur schwer verglichen werden können (39). In den UNCOVER-Studien wurde der sogenannte Affinity Capture Elusion Test (ACE-Assay) zur Messung von ADAs verwendet. Dieser Test ist sehr sensitiv und wirkstofftolerant und ermöglicht eine Detektion von weniger als 10 ng/ml affinitätsgereinigtem Antikörper in der Gegenwart von bis zu 200 µg/ml Ixekizumab und liegt somit weit unter dem von der FDA empfohlenen Sensitivitätsniveau von 250 bis 500 ng/ml (40).

In der Induktionsphase entwickelten 9% der mit Ixekizumab-Q2W behandelten Patienten Antikörper gegen

Abb.7: PASI-Verbesserung in der Induktions- und der Erhaltungsphase in Abhängigkeit der ADA-Titer, LOCF (25)



den Wirkstoff. Die Mehrzahl dieser Patienten wiesen niedrige oder moderate Titer auf, die nicht mit einem verminderten klinischen Ansprechen verbunden waren (**Abbildung 7**). Nur 1,7% der Patienten entwickelte hohe ADA-Titer ($\geq 1:1280$) in den ersten 12 Wochen, die zu einem verringerten klinischen Ansprechen führten (PASI < 50). Responder mit einem moderaten bis negativen ADA-Titer in der Induktionsphase (sPGA 0/1 in Woche 12), die in der Induktionsphase Ixekizumab-Q2W und in der Erhaltungsphase Ixekizumab-Q4W erhalten hatten, entwickelten auch in der Erhaltungsphase keine hohen ADA-Titer und behielten das gute klinische Ansprechen bis Woche 60 bei (25). Es konnte kein Zusammenhang zwischen Immunogenität und behandlungsbedingten Nebenwirkungen nachgewiesen werden (39).

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ixekizumab-Sicherheitsdatenbank umfasst derzeit 4.209 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus sieben Studien, dies entspricht 6.480 Patientenjahren mit Ixekizumab-Exposition. Dabei wurden bereits 3.298 Patienten ≥ 1 Jahr und 1.166 ≥ 2 Jahre mit Ixekizumab behandelt (41).

Während der Induktionsphase traten behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) in den Ixekizumab- und Etanercept-Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf und waren von meist

milder bis moderater Ausprägung. So hatten 58% der mit Ixekizumab und 54% der mit Etanercept behandelten Patienten ein TEAE, während es bei Patienten unter Placebo 44% waren (**Tabelle 1**). Das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (Serious Adverse Event, SAE) war in den Ixekizumab-, Placebo- und Etanercept-Gruppen mit jeweils 2% während der Induktionsphase vergleichbar (24). Nur 2,1% der mit Ixekizumab behandelten Patienten und 1,1% der Patienten in der Placebo-Gruppe brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (24,25).

Im weiteren Studienverlauf blieben TEAE-Inzidenzraten bei Patienten unter Ixekizumab zumeist stabil oder nahmen ab. Die gepoolte Analyse der Sicherheitsdaten aus sieben Studien zeigt insgesamt eine TEAE-Inzidenzrate von 54 pro 100 Patientenjahren unter den mit Ixekizumab behandelten Patienten. Der Großteil der Nebenwirkungen war nicht schwerwiegend (IR von SAE=6) und führte nicht zum Abbruch der Studie (41).

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Reaktionen an der Injektionsstelle, sowie Kopfschmerzen (41). Infektionen wurden bei 26% der Patienten unter Ixekizumab während der Induktionsphase berichtet, im Vergleich dazu waren es 21% in der Placebo- und 22% in der Etanercept-Gruppe (**Tabelle 1**) (24). Die meisten Infektionen waren dabei insgesamt von milder oder moderater Ausprägung. Bei 1,6% der mit Ixekizumab behandelten Patienten trat eine schwerwiegende Infektion auf (26).

Fact-Box Ixekizumab

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

Art der Anwendung: Ixekizumab wird als subkutane Injektion entweder in Form einer Fertigspritze oder eines Fertigpens verabreicht. Die Injektionsstellen sollten abgewechselt werden. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden. Die Lösung (Spritze) darf nicht geschüttelt werden.

Dosierung: Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg als subkutane Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg (eine Injektion) alle 4 Wochen.

Schulung der Patienten: Nach einer entsprechenden Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können

sich Patienten Ixekizumab selbst injizieren, wenn ein Arzt dies als angebracht einschätzt. Der Arzt sollte jedoch angemessene Nachkontrollen der Patienten sicherstellen. Umfassende Informationen zur Anwendung sind in der Packungsbeilage enthalten.

Überprüfen des Behandlungserfolgs: Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

Gegenanzeigen: Klinisch relevante aktive Infektionen wie z.B. aktive Tuberkulose; eine schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*

* Natriumcitrat, Zitronensäure (wasserfrei), Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

Candida-Infektionen, darunter v.a. orale und vulvovaginale Candidiasis, wurden in der Ixekizumab-Q2W Gruppe während der Induktionsphase im Vergleich zu Placebo, Etanercept und Ixekizumab-Q4W signifikant häufiger berichtet. Die Analyse der gesamten Sicherheitsdaten zeigte jedoch, dass Candida-Infektionen unter Ixekizumab nicht-invasiv waren, dass sie durch orale oder topische Standardbehandlungen abheilten und dass sie meist nur einmal auftraten. Zudem führten Candida-Infektionen zu keinem Studienabbruch (24,41).

Injektionsreaktionen traten während der Induktionsphase in den Ixekizumab-Behandlungsgruppen (13 bis 17%) im Vergleich zu Placebo (3%) häufiger und vergleichbar zur Etanercept-Behandlungsgruppe (16%) auf. Diese Reaktionen hatten vorwiegend (~90%) eine milde bis moderate Ausprägung, traten bei rund der Hälfte der betroffenen Patienten einmalig auf und manifestierten sich am häufigsten in Form von Rötungen und Schmerzen. Zudem waren Injektionsreaktionen von kurzer Dauer (median 2 Tage) und führten in den meisten Fällen nicht zum Studienabbruch (41,42).

Unter Ixekizumab entwickelten 9% der Patienten während der Induktionsphase eine Neutropenie, im Vergleich dazu waren es 3% in der Placebo-Gruppe (25). Die meisten Neutropenien waren Grad 1 oder 2 und führten im Allge-

meinen nicht zum Absetzen von Ixekizumab. Zudem waren Neutropenien nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert (43). In wenigen Fällen wurde ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung bestehender Morbus Crohn- oder Colitis ulcerosa-Erkrankungen unter Ixekizumab-Behandlung beobachtet. Insgesamt waren Morbus Crohn und Colitis ulcerosa mit Inzidenzraten von 0,1 bzw. 0,2 pro 100 Patientenjahren jedoch seltene Nebenwirkungen. Die Ixekizumab-Behandlung war zudem nicht mit einem erhöhten Risiko für MACE (Major Adverse Cardiac Events) verbunden. So waren die Inzidenzraten während der Induktionsphase zwischen allen Behandlungsgruppen vergleichbar und blieben über die gesamte analysierte Ixekizumab-Expositionsdauer mit einer Inzidenzrate von 0,6 niedrig. Das Auftreten von Krebserkrankungen einschließlich nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) war während der Induktionsphase zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo, Etanercept, Ixekizumab-Q2W bzw. -Q4W) vergleichbar und Inzidenzraten über die gesamte Ixekizumab-Behandlungsdauer entsprechen den für Psoriasis-Patienten zu erwartenden Raten. In der integrierten Sicherheitspopulation konnte kein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Ixekizumab und einer Verschlechterung der depressiven Symptomatik sowie Selbstmordgedanken festgestellt werden, und es gab keinen Todesfall durch Suizid (41).

Tab.1: Unerwünschte Ereignisse in der Induktionsphase von UNCOVER-2 und -3 (bis Woche 12) (24)

	Placebo (n=360)	Etanercept (n=739)	Ixekizumab alle 4 Wochen (n=729)	Ixekizumab alle 2 Wochen (n=734)
Alle TEAE	160 (44%)	399 (54%)	419 (58%)	424 (58%)
Todesfälle	0	0	0	0
Nicht tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*	7 (2%)	14 (2%)	14 (2%)	14 (2%)
Alle Infektionen	74 (21%)	159 (22%)	191 (26%)	190 (26%)
Häufige TEAE[†]				
Nasopharyngitis	28 (8%)	55 (7%)	58 (8%)	61 (8%)
Infektionen der oberen Atemwege	12 (3%)	34 (5%)	24 (3%)	27 (4%)
Reaktionen an der Injektionsstelle	4 (1%)	80 (11%)	62 (9%)	76 (10%)
Erythem an der Injektionsstelle	2 (1%)	29 (4%)	14 (2%)	24 (3%)
Schmerzen an der Injektionsstelle	5 (1%)	9 (1%)	10 (1%)	21 (3%)
Juckreiz	5 (1%)	8 (1%)	16 (2%)	14 (2%)
Kopfschmerzen	8 (2%)	31 (4%)	34 (5%)	33 (5%)
Arthralgie	8 (2%)	17 (2%)	18 (3%)	20 (3%)

Daten angegeben in n (%); TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; *Die Datensammlung der klinischen Studien enthalten keine Angaben, ab wann ein Ereignis schwerwiegend wird; die Zahlen könnten eine größere Anzahl an als schwerwiegend erachtete Ereignisse enthalten, als eigentlich während der Behandlungsperiode aufgetreten sind. †Häufig ist definiert als eine TEAE mit einem Auftreten von 2% oder häufiger in beiden Ixekizumab-Dosierungsgruppen und zahlenmäßig größer in den Ixekizumab-Gruppen im Vergleich zu Placebo.

Rationale für den Einsatz von Ixekizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

- Psoriasis ist eine chronische, immunmedierte Erkrankung, die mit erheblichen physischen und psychosozialen Morbiditäten einhergeht.
- Als lebenslange Erkrankung erfordert sie ein langfristiges, oft lebensbegleitendes Management. Umso wichtiger sind Therapeutika, die neben einem raschen klinischen Ansprechen die Möglichkeit einer prolongierten kontinuierlichen Applikation mit gutem Wirk- und Verträglichkeitsprofil aufweisen.
- Mit zunehmendem Verständnis der Psoriasispathogenese hat sich die Arzneimittelentwicklung auf selektive, immunologisch ausgerichtete, biologische Therapien fokussiert, die in der Lage sind, krankheitsrelevante Zell-Zell-Interaktionen oder Entzündungsmediatoren gezielt zu inhibieren und verglichen mit traditionellen Therapien über ein besseres Verträglichkeitsprofil verfügen.
- In den letzten Jahrzehnten konnte der Stellenwert aktivierter T-Zellen in der Entstehung der Psoriasis bestätigt werden. Dabei wurde das proinflammatorische IL-17A, welches u.a. von Th-17-Zellen produziert wird, als Schlüsselzytokin in der Psoriasispathogenese identifiziert.
- IL-17A bewirkt eine Hyperproliferation der Keratinozyten, die zur charakteristischen Plaquebildung führt. Zudem werden weitere Zytokine, Chemokine und antimikrobielle Peptide gebildet, welche proinflammatorisch wirken und in der Aufrechterhaltung der Erkrankung eine Rolle spielen.
- Die zentrale Bedeutung von IL-17A in der Pathogenese der Psoriasis wird durch die Wirksamkeit von IL-17A-Inhibitoren wie Ixekizumab in klinischen Studien eindrucksvoll bestätigt.
- Ixekizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an IL-17A bindet und dieses neutralisiert (KD <3pM).
- Ixekizumab ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
- In den randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien UNCOVER-1, -2, und -3 war Ixekizumab nach 12-wöchiger Behandlung (Induktionsphase) sowohl Placebo als auch Etanercept signifikant überlegen.
- Die bessere Wirksamkeit zeigte sich bereits nach der ersten Behandlungswoche.
- Etwa 50% aller Ixekizumab-Patienten erreichten nach 4 Wochen eine 75%ige Verbesserung der Hautsymptomatik (PASI 75).
- Das hohe Ansprechen in der Induktionsphase konnte mit der 4-wöchentlichen Gabe von Ixekizumab in der Erhaltungsphase bis zu 60 Wochen aufrechterhalten werden.
- Neun von zehn Patienten erreichten bis Woche 12 mit Ixekizumab eine 75%ige Verbesserung der Psoriasis, sieben von zehn eine 90%ige Verbesserung.
- Bei rund vier von zehn Patienten kam es nach 12 Wochen durch Ixekizumab zu einer kompletten Abheilung der psoriatischen Plaques (PASI 100).
- Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Gewicht, PASI-Schweregrad zu Studienbeginn, Lokalisation der Plaques und gleichzeitig bestehender Psoriasis-Arthritis gezeigt.
- Aufgrund des raschen und hohen Ansprechens sowie der guten Verträglichkeit stellt Ixekizumab einen neuen Therapiestandard in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen dar.
- Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg (eine Injektion) alle 4 Wochen.

Referenzen:

- (1) Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370(9583):263-271 (2) Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol* 2012;7:385-422 (3) <https://www.gesundheit.gv.at>, Stand 17.10.2016 (4) Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(5):496-509 (5) Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014;32:227-255 (6) Prinz JC. Bedeutung von Streptokokken für die Psoriasispathogenese. *Hautarzt* 2009; 60:109-115 (7) Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol* 2011; 29(2):231-236 (8) Kotrulja L, Tadinac M, Joki-Begi NA, Gregurek R. A multivariate analysis of clinical severity, psychological distress and psychopathological traits in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(3):251-256 (9) Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(5 Suppl 93):S2 (10) Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32(3):343-350 (11) Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010;146(8):891-895 (12) Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2014;134(6):1542-1551 (13) Han C, Lofland JH, Zhao N, Schenkel B. Increased prevalence of psychiatric disorders and health care associated costs among patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011;10(8):843-850 (14) Egeberg A, Mallbris L, Warren RB et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):487-492 (15) Armstrong AW, Schupp C, Bebo B. Psoriasis comorbidities: results from the National Psoriasis Foundation surveys 2003 to 2011. *Dermatology* 2012;225(2):121-126 (16) Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2015;33(1):13-23 (17) Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol* 2012;167(4):717-724 (18) Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014;14(9):585-600 (19) Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* 2011;187(1):490-500 (20) Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C, et al. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives—an update. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1263:1-12 (21) Bartlett HS, Million RP. Targeting the IL-17-(H)17 pathway. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(1):11-12 (22) Galluzzo M, D'Adamio S, Bianchi L, Talamonti M. Brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(12):1255-1271 (23) Liu L, Lu J, Allan BW, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res* 2016;9:39-50 (24) Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. 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* 2015;386(9993):541-551 (25) Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3 Study Groups. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016;375(4):345-356 (26) [Taltz® Fachinformation, 2016]. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Taltz®. Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR__Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf (27) Salfeld JG. Isotype selection in antibody engineering. *Nat Biotechnol*. 2007;25(12):1369-1372 (28) Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(1):145-154 (29) Gottlieb AB, Lacour JP, Korman N, et al. Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of 2 Phase III randomised studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; doi: 10.1111/jdv.13990 (30) Denney EB, Zhang L, Amato D, et al. Ixekizumab is Effective in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Significant Nail Involvement: Results From UNCOVER 3. *J Drugs Dermatol*. 15(8):958-961 (31) Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al. Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *J Dermatolog Treat*. 2016; 13:1-6 (32) Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al. Sustained response with ixekizumab treatment of scalp Psoriasis in patients with moderate-to-severe Psoriasis: Results from a Phase 3 trial (UNCOVER-3). Abstract FC04.01 auf dem 25. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Kongress, Wien, September 28-Oktober 2 2016 (33) Menter A, Reich K, Warren R, et al. Impact of ixekizumab on palmoplantar plaque psoriasis compared to placebo and etanercept: Results from UNCOVER 2. *JAAD* 2016;74(5/Suppl1):AB253; Abstract No 3271 (34) Menter A, Warren R, Merola J, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Plus Significant Palmoplantar Involvement: 60-Week Outcomes from UNCOVER-3. Präsentation: FC03.08 auf dem 25. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Kongress, Wien, September 28-Oktober 2 2016 (35) Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366(13):1190-1199 (36) Guenther L, Foley P, Cather J, et al. Ixekizumab treatment improves skin-related sexual difficulties in patients with moderate-to-severe plaque Psoriasis: integrated results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, -2 and -3). Poster P154 präsentiert am 5. Congress of the Psoriasis International Network, Paris, 7-9 Juli 2016 (37) Guenther L, Sofen H, Cather J, et al. Impact of ixekizumab treatment on skin-related sexual difficulties in moderate-to-severe Psoriasis patients: 12-week results from the phase 3 trials UNCOVER-2 and UNCOVER-3. *JAAD* 2016;74(5/Suppl1):AB254; Abstract No 2712 (38) Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):301-316 (39) Blauvelt A, Langley R, Leonardi C, et al. Ixekizumab, a novel anti-IL-17A antibody, exhibits low immunogenicity during long-term treatment in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(Supplement 1):AB258 (abstract no 3232); Poster präsentiert am American Academy of Dermatology 74th Annual Meeting, Washington, DC, 4-8 März 2016 (40) Muram TM, Sloan JH, Chain JS, et al. A Highly Sensitive and Drug-Tolerant Anti-Drug Antibody Screening Assay for Ixekizumab using Affinity Capture Elution. *J Invest Dermatol* 2016;136(7):1513-1515 (41) Strober B, Leonardi C, Papp KA, et al. Short and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol*. 2016;doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.026 (42) Reich K, Leonardi C, Ohtsuki M, et al. Safety and tolerability of Ixekizumab: Integrated Analysis of injection-site reactions in patients with moderate-to-severe Psoriasis treated with Ixekizumab compared with placebo or Etanercept from three phase 3 trials. Poster P0438 auf dem 25. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Kongress, Wien, September 28 -Oktober 2 2016 (43) Strober B, Pangallo B, Veenhuizen M, et al. Safety of Ixekizumab: analysis of Neutropenia in 7 clinical studies of moderate-to-severe Plaque Psoriasis. Poster 1721, am 24. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Kongress Kopenhagen, 7-11 Oktober 2015

Fachkurzinformation:

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation.

- 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Taltz 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (in einem Fertigpen) **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Fertigspritze (jeder Fertigpen) enthält 80 mg Ixekizumab in 1 ml Lösung. Ixekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, in CHO-Zellen produzierter monoklonaler Antikörper. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. **4.3 Gegenanzeigen:** Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4). Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC13 **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumcitrat, Zitronensäure (wasserfrei), Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. NR, Apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: April 2016

ATTLZ00126 Januar 2017

IMPRESSUM: Facts&Figures ist eine Publikation von MEDAhead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDAhead. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Eli Lilly GmbH ermöglicht.