

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bimekizumab (Bimzelx[®])

UCB Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Bimekizumab.....	8
Abbildung 2-2: IL-23-abhängige und -unabhängige Sezernierung von IL-17A und IL-17F	8
Abbildung 2-3: IL-17A/IL-17F vermittelte Signalkaskade	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAA	Poly(A)-Schwanz aus Adenin-Nukleotiden
ACT1	Aktin
AS	ankylosierende Spondylitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
axSpA	axiale Spondyloarthritis
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-17R	Interleukin-17-Rezeptor
inkl.	inklusive
mg	Milligramm
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NF- κ B	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR/NSAID	nicht-steroidale Antirheumatika (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
PsA	Psoriasis-Arthritis
PZN	Pharmazentralnummer
SEFIR	Similar Expression to Fibroblast growth factor genes/Interleukin-17 Receptor
T _H 17	T-Helferzellen 17
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TRAF	Tumornekrosefaktor Rezeptor-assoziiierter Faktor
u. a.	unter anderem
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.

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:	Bimekizumab
Handelsname:	Bimzelx®
ATC-Code:	L04AC21

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
18193229	EU/1/21/1575/001	160 mg pro Fertigspritze	1 Fertigspritze
18193241	EU/1/21/1575/005	160 mg pro Fertigpen	1 Fertigpen
17177470	EU/1/21/1575/002	160 mg pro Fertigspritze	2 Fertigspritzen
17177493	EU/1/21/1575/006	160 mg pro Fertigpen	2 Fertigpens
18193235	EU/1/21/1575/003	160 mg pro Fertigspritze	3 (3 x 1) Fertigspritzen
18193258	EU/1/21/1575/007	160 mg pro Fertigpen	3 (3 x 1) Fertigpens
17177487	EU/1/21/1575/004	160 mg pro Fertigspritze	4 (2 x 2) Fertigspritzen
17177501	EU/1/21/1575/008	160 mg pro Fertigpen	4 (2 x 2) Fertigpens

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bimekizumab ist für die folgenden Anwendungsgebiete zugelassen (1):

- Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.
- Bimekizumab wird allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis (axSpA), unterteilt in: erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomografie (MRT), die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR oder Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und erwachsene Patienten mit aktiver ankyloisierender Spondylitis (AS, röntgenologische axiale Spondyloarthritis), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Anwendungsgebiete PsA und axSpA. Daher wird im Folgenden der Wirkmechanismus von Bimekizumab in Bezug auf diese Anwendungsgebiete beschrieben.

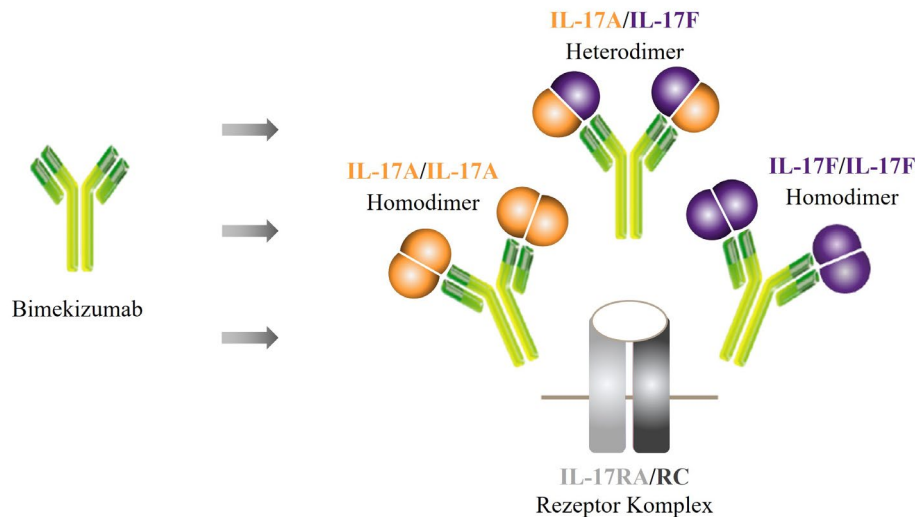
Einzigartiger Wirkmechanismus von Bimekizumab

Bimekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper mit zwei identischen Antigen-bindenden Regionen, der spezifisch und mit hoher Potenz an die pro-inflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-17A und IL-17F bindet und diese neutralisiert.

Spezifische Hemmung aller IL-17A und IL-17F Dimere

Bimekizumab neutralisiert als erster monoklonaler Antikörper die biologische Funktion der IL-17A und IL-17F Homodimere sowie der IL-17A/IL-17F Heterodimere (Abbildung 2-1) (2, 3).

Im Gegensatz dazu binden die bisher zur Therapie der PsA bzw. axSpA zugelassenen IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab ausschließlich das Zytokin IL-17A (4, 5) und blockieren damit die biologische Funktion von IL-17A Homodimeren und IL-17A/IL-17F Heterodimeren, nicht aber die der IL-17F Homodimere.



Quelle: UCB Pharma GmbH

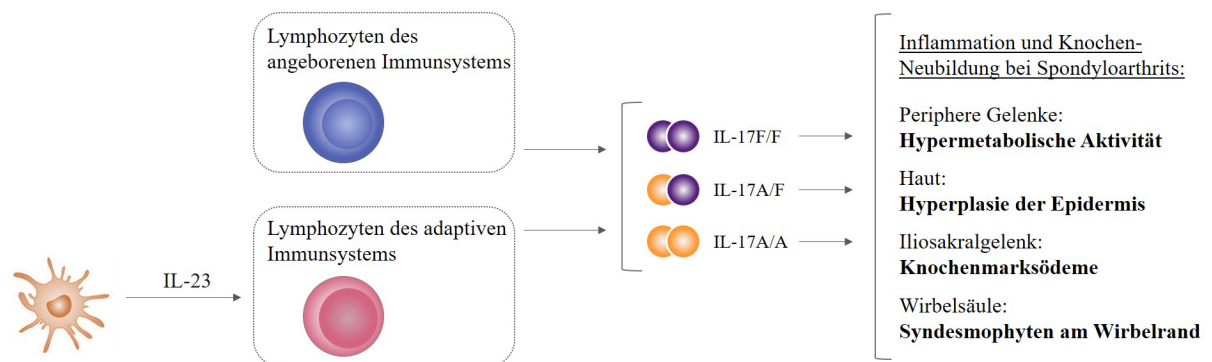
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Bimekizumab

Der Antikörper Bimekizumab neutralisiert sowohl IL-17A und IL-17F Homodimere als auch IL-17A/IL-17F Heterodimere.

IL17-A: Interleukin-17A, **IL17-F:** Interleukin-17F, **IL-17RA/RC:** IL-17 Rezeptor A/Rezeptor C

Hemmung von IL-23-abhängigem und -unabhängigem IL-17A und IL-17F

IL-17A und IL-17F werden von Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems sezerniert. Während die Ausschüttung der beiden Zytokine durch T_H17-Zellen (Zellen des adaptiven Immunsystems) abhängig von IL-23 erfolgt (6), sezernieren verschiedene Zellen des angeborenen Immunsystems IL-17A und IL-17F unabhängig von IL-23 (Abbildung 2-2) (7, 8). Ein entscheidender Faktor ist, ob selektiv IL-23 oder IL-17 inhibiert wird, denn die Blockade von IL-23 schließt die Ausschüttung von IL-17A und IL-17F nicht aus. Wirkstoffe, die die IL-23-abhängige Signaltransduktion inhibieren (z. B. Guselkumab oder Risankizumab), hemmen zwar die Ausschüttung von IL-17A und IL-17F durch Zellen des adaptiven Immunsystems, nicht aber das unabhängig von T_H17-Zellen stammende IL-17A und IL-17F.



Quelle: UCB Pharma GmbH

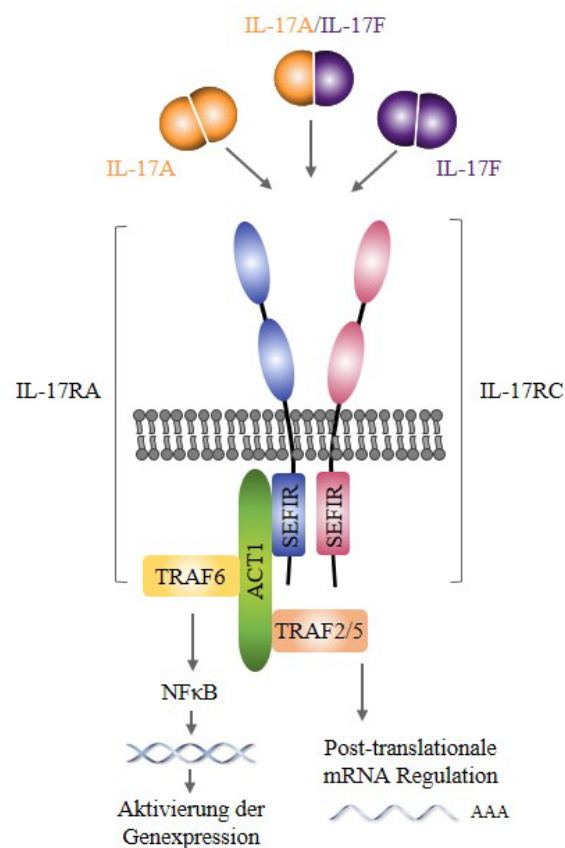
Abbildung 2-2: IL-23-abhängige und -unabhängige Sezernierung von IL-17A und IL-17F

IL-23: Interleukin-23; **IL-17A/F:** Interleukin-17A/F.

Charakterisierung der IL-17A/IL-17F-vermittelten Signalübertragung

Neben IL-17A und IL-17F gehören vier weitere IL-17 Subtypen (IL-17B bis IL-17E) zur Familie der pro-inflammatorischen IL-17 Zytokine (9). Alle sechs IL-17 Subtypen binden als Homo- bzw. Heterodimere an IL-Rezeptoren der IL-17-Rezeptor (IL-17R)-Familie (IL-17RA bis IL-17RE), welche auf einer Vielzahl von Bindegewebszellen und Zellen des Immunsystems, einschließlich Keratinozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und Neutrophilen exprimiert werden (10).

Die Zwillings-Zytokine IL-17A und IL-17F binden an den gleichen IL-17RA/RC Rezeptorkomplex und initiieren damit die in Abbildung 2-3 beschriebene Signalkaskade. Der Signalweg resultiert in der Aktivierung von pro-inflammatorischen Genen, Chemokinen, Interferonen und Zytokinen.



Quelle: modifiziert nach Kirkham et al., 2014 (10)

Abbildung 2-3: IL-17A/IL-17F vermittelte Signalkaskade

IL-17A/F: Interleukin-17A/F, **IL-17RA/RC:** IL-17-Rezeptor A/Rezeptor C, **SEFIR:** Similar Expression to Fibroblast growth factor genes/Interleukin-17 Receptor, **ACT1:** Aktin, **TRAF:** Tumornekrosefaktor Rezeptor-assoziiierter Faktor, **NF-κB:** Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells, **mRNA:** Boten-Ribonukleinsäure, **AAA:** Poly(A)-Schwanz aus Adenin-Nukleotiden.

Die Liganden IL-17A und IL-17F binden als Homo- oder Heterodimere an den IL-17RA/IL-17RC Rezeptorkomplex. Daraufhin interagieren beide Untereinheiten des Rezeptors über die SEFIR-Domäne mit ACT1, der zwei Bindemotive für die TRAF6 und TRAF2/5 besitzt. Die Bindung der beiden Faktoren führt über NF-κB u. a. zur Expression pro-inflammatorischer Gene. Darüber hinaus führt der Signalweg zur post-translationalen mRNA-Regulation verschiedener Gene.

Physiologisch ist die IL-17A/IL-17F-vermittelte Signalkaskade an der Immunabwehr gegen extrazelluläre Pathogene, wie Bakterien und Pilze beteiligt. Die Dysregulation von IL-17A und IL-17F spielt eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der PsA und axSpA (10).

Bimekizumab bindet und neutralisiert die Zytokine IL-17A und IL-17F, wodurch die beschriebene Signalkaskade inhibiert wird und die pathologische Aktivierung des Immunsystems reduziert wird.

Rolle von IL-17A und IL-17F bei der Pathogenese der PsA

An der Pathogenese der PsA sind verschiedene Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems beteiligt, eine zentrale Rolle spielt jedoch der IL-23/IL-17 Signalweg (11). Die pathologische, anhaltende Aktivierung und die synergistische Wechselwirkung dieses Signalwegs vermitteln sowohl die muskuloskelettale als auch die kutane Manifestation der Erkrankung (12, 13).

Kutane Manifestation

Die pro-inflammatorischen Zytokine IL-17A und IL-17F sind wichtige Mediatoren des Entzündungsgeschehens bei Psoriasis (14, 15), der kutanen Manifestation der PsA. Die Zytokine fördern den Entzündungsprozess, der zur Hyperproliferation der Keratinozyten und Neoangiogenese führt. Darüber hinaus sind IL-17A und IL-17F maßgeblich für den Erhalt der Entzündungsreaktion und für Autoimmunreaktionen mitverantwortlich (16). Beide Zytokine werden von denselben Immunzellarten exprimiert und wirken synergistisch. Als „Zwillings-Zytokine“ überschneiden sich die biologischen Funktionen von IL-17F und IL-17A. Dennoch können beide Zytokine unabhängig voneinander Entzündungsreaktionen auslösen und vorantreiben (3). IL-17A und IL-17F können sich in ihrem Expressionslevel und in ihrer Potenz unterscheiden. Bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis bzw. einer kutanen PsA-Manifestation konnte hingegen gezeigt werden, dass die Konzentration von IL-17F sowohl in psoriatischen Läsionen als auch im Blut bis zu 30-mal höher liegt als die Konzentration von IL-17A (17).

Muskuloskelettale Manifestation

Bei Patientinnen und Patienten mit PsA konnte im Synovialgewebe eine erhöhte Expression von IL-23 festgestellt werden, wohingegen in den Gelenken keine durchgehend erhöhte Expression von IL-23 vorhanden ist (18). Darüber hinaus war die Konzentration von IL-17 in der Synovialflüssigkeit erhöht (12). Die Zytokine IL-17A und IL-17F sind entscheidende Verstärker von Entzündungen in den Enthesen und Gelenken von Patientinnen und Patienten mit PsA. Die genauen Mechanismen, die zur muskuloskelettalen Manifestation der PsA führen, sind noch nicht vollständig verstanden. Als potenzieller Auslöser für die fehlgeleitete Immunreaktion an Enthesen, Gelenken und der Haut wird mechanischer Stress (sogenannte „Mechanoinflammation“) diskutiert (19). Behandlungen, die direkt auf den IL-23/IL-17-Signalweg abzielen, können die Symptome lindern und das Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Die Schlüsselrolle der beiden Zytokine als Mediatoren und Regulatoren von Entzündungsreaktionen wird damit unterstrichen.

Rolle von IL-17A und IL-17F bei der Pathogenese der axSpA

Das charakteristischste Merkmal der axSpA ist eine Knochenneubildung. Auch wenn die Ätiologie der Knochenneubildung nicht bekannt ist, scheint die Hochregulierung pro-inflammatorischer Mediatoren eine wichtige Rolle bei der Initiierung zu spielen. Die Wirksamkeit von Behandlungen, die auf die Inhibierung pro-inflammatorischer Mediatoren abzielen, lässt auf eine Beteiligung von Prostaglandin sowie auf eine pathologische Hochregulierung von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und IL-17A und IL-17F bei Patientinnen und Patienten mit axSpA schließen (20, 21). Im Gegensatz dazu scheint IL-23 keine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der axSpA zu spielen (22, 23).

Eine detaillierte Beschreibung der Rolle von IL-17A und IL-17F bei der Pathogenese der PsA bzw. axSpA findet sich in den Modulen 3C und 3D, Abschnitt 3.2.1.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Bimekizumab wird allein oder in Kombination mit MTX zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	nein	05.06.2023	C
Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver axSpA, unterteilt in: <ul style="list-style-type: none"> Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. 	nein	05.06.2023	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Bimzelx[®] und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (1, 24).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	20.08.2021

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

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Bimzelx[®] (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen sowie dem Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Bimzelx[®] sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Publikationen, die während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden.

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx[®] 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertipen (Stand 06/2023). 2023.
2. Maroof A, Okoye R, Smallie T, Baeten D, Archer S, Simpson C. Bimekizumab Dual Inhibition of IL-17A and IL-17F Provides Evidence of IL-17F Contribution to Chronic Inflammation in Disease-Relevant Cells [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 69 (suppl 10). 2017.
3. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Annals of the rheumatic diseases.* 2018;77(4):523-532.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertipen (Stand 01/2023). 2023.
5. Eli Lilly and Company (Ireland) Limited. Fachinformation Taltz[®] (Stand 01/2023). 2023.
6. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(10):679-691.
7. Toussirot E, Saas P. MAIT cells: potent major cellular players in the IL-17 pathway of spondyloarthritis? *RMD Open.* 2018;4(2):e000821.
8. Yu JS, Hamada M, Ohtsuka S, Yoh K, Takahashi S, Miaw SC. Differentiation of IL-17-Producing Invariant Natural Killer T Cells Requires Expression of the Transcription Factor c-Maf. *Front Immunol.* 2017;8:1399.
9. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(8):556-567.
10. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology.* 2013;141(2):133-142.
11. Mease P, van den Bosch F. IL-23 and axial disease: do they come together? *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(Suppl 4):iv28-iv33.
12. Tsukazaki H, Kaito T. The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17).
13. Batko B. Exploring the Diverse Immune and Genetic Landscape of Psoriatic Arthritis. *Journal of clinical medicine.* 2021;10(24).
14. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect.* 2013;2(9):e60.
15. Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. *J Immunol.* 2008;181(4):2799-2805.
16. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol.* 2018;9:1682.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P, et al. beta-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):923-932 e928.
18. Nerviani A, Boutet MA, Tan WSG, Goldmann K, Purkayastha N, Lajtos TA, et al. IL-23 skin and joint profiling in psoriatic arthritis: novel perspectives in understanding clinical responses to IL-23 inhibitors. *Annals of the rheumatic diseases.* 2021;80(5):591-597.
19. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, McInnes IB, Elewaut D, Scher JU. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(6):311-325.
20. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management. *BMJ.* 2021;372:m4447.
21. Baeten D, Adamopoulos IE. IL-23 Inhibition in Ankylosing Spondylitis: Where Did It Go Wrong? *Front Immunol.* 2021;11:623874.
22. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(5):e12913.
23. Tam HKJ, Robinson PC, Nash P. Inhibiting IL-17A and IL-17F in Rheumatic Disease: Therapeutics Help to Elucidate Disease Mechanisms. *Curr Rheumatol Rep.* 2022.
24. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 05.06.2023 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2021)6291 (final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "Bimzelx - Bimekizumab". 2023.