

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sarilumab (Kevzara[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zu-
gelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.08.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Übersicht der in Deutschland zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimittel.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: IL-6-Signalweg (modifiziert nach [10]) 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAM	<i>A Disintegrin And Metalloproteinase</i>
Akt	Proteinkinase B
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Code nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem
bDMARD	<i>Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	<i>Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
IgG	Immunglobulin G
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-6R α	IL-6-Rezeptor α
JAK	Januskinase
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
mIL-6R	Membranständiger IL-6-Rezeptor
MTX	Methotrexat
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
sgp130	Lösliches gp130 (gp = glucoprotein)
sIL-6R	Löslicher IL-6-Rezeptor
STAT	<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	<i>Targeted Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
TYK2	Tyrosinkinase 2

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:	Sarilumab
Handelsname:	Kevzara®
ATC-Code:	L04AC14

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
12727256	EU/1/17/1196/005	150 mg	2 Fertigpens
12727262	EU/1/17/1196/006	150 mg	6 Fertigpens
12727227	EU/1/17/1196/001	150 mg	2 Fertigspritzen
12727233	EU/1/17/1196/002	150 mg	6 Fertigspritzen
12727204	EU/1/17/1196/007	200 mg	2 Fertigpens
12727210	EU/1/17/1196/008	200 mg	6 Fertigpens
12727173	EU/1/17/1196/003	200 mg	2 Fertigspritzen
12727196	EU/1/17/1196/004	200 mg	6 Fertigspritzen

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.

Sarilumab (Kevzara[®]) ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist [1].

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, der mit hoher Affinität an die α -Untereinheit sowohl freier als auch membrangebundener Interleukin-6-Rezeptoren (IL-6R α) bindet und somit die durch IL-6 induzierte intrazelluläre Signalkaskade blockiert.

IL-6 ist ein Schlüsselzytokin in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis. Durch die Blockade der IL-6-vermittelten proinflammatorischen Signale bei Patienten mit rheumatoider Arthritis führt Sarilumab zu einer bedeutenden Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Funktionsfähigkeit der Patienten und verhindert das Fortschreiten der Gelenkschädigung.

Bedeutung von IL-6 bei der rheumatoiden Arthritis

Rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die mit einer gestörten Balance von pro- und anti-inflammatorischen Mechanismen einhergeht (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2). So kommt es unter anderem zu einer verstärkten und anhaltenden Produktion von Zytokinen wie IL-6 [2]. Die Höhe der IL-6-Konzentration im Serum und in

der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis korreliert mit der Krankheitsaktivität [3, 4].

IL-6 ist ein Zytokin mit pro- und anti-inflammatorischer Wirkung, welches von einer Vielzahl unterschiedlicher Zellen, wie T-Zellen, B-Zellen, Monozyten, Epithelzellen, Fibroblasten, Muskelzellen und anderen Zelltypen, synthetisiert wird [5, 6]. Neben seiner zentralen Funktion bei Entzündungsprozessen und Infektionen spielt IL-6 unter anderem auch eine Rolle bei der Regulation von Stoffwechselfvorgängen, bei der Knochen-Homöostase sowie bei regenerativen Prozessen der Leber [6-8].

Im Rahmen der aktiven rheumatoiden Arthritis ist IL-6 als Schlüsselzytokin an vielen pathophysiologischen Prozessen beteiligt [2, 6, 9]:

- Verstärkung der Antikörperproduktion durch autoreaktive B-Zellen,
- Regulation der Differenzierung und Aktivierung von T-Zellen,
- Induktion der Leukozyteninfiltration in die betroffenen Gelenke,
- Aktivierung von synovialen Fibroblasten zur Freisetzung von Matrixmetalloproteasen,
- Regulation der Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten,
- Stimulierung der Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen wie CRP (C-reaktives Protein) aus der Leber.

Zudem trägt IL-6 zur Manifestation der systemischen, extraartikulären Symptome der rheumatoiden Arthritis, wie Anämie, Osteoporose und Fatigue, bei [6, 10].

IL-6 kann als aktivierender Ligand an zwei Formen des IL-6R α binden: einen membranständigen (mIL-6R, CD126) und einen löslichen Rezeptor (sIL-6R). Zur intrazellulären Signalweiterleitung wird in beiden Fällen die β -Rezeptoruntereinheit gp130 (CD130) benötigt [8, 11, 12]. Während gp130 ubiquitär auf allen Zelltypen exprimiert wird, findet sich der mIL-6R nur auf Hepatozyten sowie Makrophagen, Neutrophilen und einigen T-Zell-Typen [8]. Die Bindung des IL-6/IL-6R-Komplexes an gp130 induziert die Dimerisierung von gp130, wodurch die rezeptor-assoziierten Tyrosinkinase JAK1, JAK2 und TYK2 aktiviert werden (siehe Abbildung 2-1) [8, 13]. Infolgedessen kommt es zur Aktivierung der Transkriptionsfaktoren STAT1 und STAT3 sowie zur Aktivierung des MAPK- und des PI3K/Akt-Signalweges [2, 6]. Schließlich wird zelltypabhängig die Expression von verschiedenen Genen aktiviert, die die Differenzierung, Proliferation und Aktivierung der Zellen regulieren [6].

Die Signalvermittlung von IL-6 über den mIL-6R wird als *classic (cis) signaling* bezeichnet und ist auf die Zellen beschränkt, die den mIL-6R α exprimieren. Die Wirkung von IL-6 über den sIL-6R wird hingegen als *trans-signaling* bezeichnet [8, 14]. Über *trans-signaling* können prinzipiell alle gp130-exprimierenden Zellen aktiviert werden. Klinische Studien und Untersuchungen an Tiermodellen haben gezeigt, dass vor allem das *trans-signaling* über IL-6/sIL-

6R eine zentrale Bedeutung für die proinflammatorische Wirkung von IL-6 bei Autoimmunerkrankungen hat, während die normalen physiologischen, homöostatischen und antiinflammatorischen Wirkungen von IL-6 über das *classic signaling* vermittelt werden [8, 11, 15].

Unter physiologischen Bedingungen wird das *trans-signaling* durch lösliches gp130 (sgp130) blockiert. sgp130 bindet als natürlicher Inhibitor im Serum IL-6/sIL-6R-Komplexe, hat aber keinen Einfluss auf das *classic signaling* über den mIL-6R [13, 16]. Erst wenn die IL-6- und sIL-6R-Konzentrationen im Serum infolge proinflammatorischer Bedingungen steigen, wird die Neutralisierungsfunktion von sgp130 überwunden und IL-6-*trans-signaling* findet statt. Die pro- oder antiinflammatorische Wirkung von IL-6 wird also in einem komplexen Netzwerk aus löslichen und membranständigen Rezeptoren reguliert.

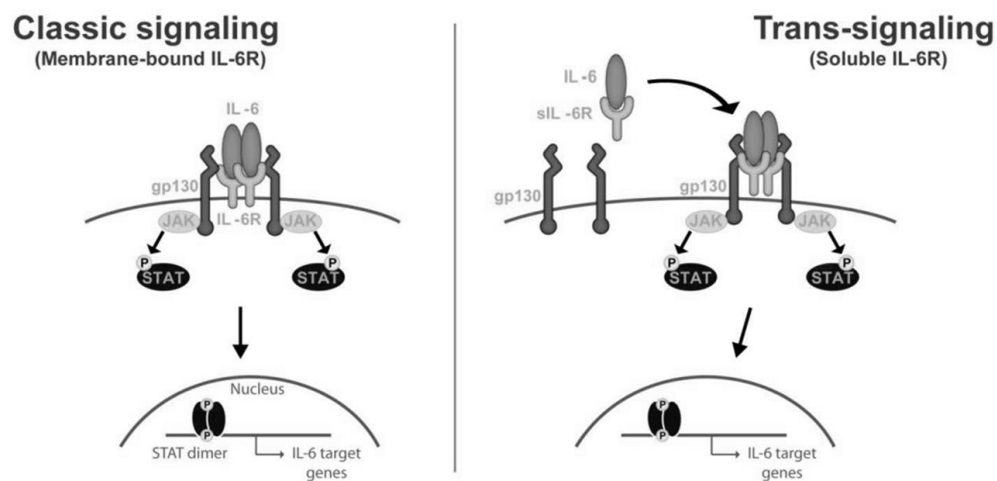


Abbildung 2-1: IL-6-Signalweg (modifiziert nach [10])

Die Serumkonzentration des sIL-6R kann auf unterschiedliche Weise verändert werden: durch proteolytische Spaltung des mIL-6R (*shedding*) oder durch Transkription einer alternativen *Splice*-Variante [8]. Die proteolytische Spaltung des mIL-6R wird durch die Metalloprotease ADAM17 und weitere Proteasen katalysiert. Es wurde gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine wie IL-1 β und TNF ADAM17 aktivieren, wodurch es zu einer schnellen Proteolyse des mIL-6R und Freisetzung von sIL-6R kommt [8]. Dementsprechend konnte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gezeigt werden, dass die Konzentration an sIL-6R sowohl im Serum als auch in der Synovialflüssigkeit erhöht ist [3]. Auch in Tiermodellen konnte der Anstieg der sIL-6R-Konzentration im Serum infolge von Entzündungsreaktionen gezeigt werden [17].

Wirkmechanismus von Sarilumab

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der eine hohe Affinität für die α -Untereinheit des IL-6-Rezeptors besitzt. Sarilumab ist ein Immunglobulin vom Isotyp IgG1.

Sarilumab blockiert die Wirkung von IL-6, indem es mit hoher Affinität gleichermaßen an die α -Untereinheit der membrangebundenen und löslichen IL-6-Rezeptoren (IL-6R α) bindet. Dadurch werden eine Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor und die nachfolgende, über gp130 ausgelöste Signalkaskade verhindert.

Klinisch führt die Blockade von IL-6 durch Sarilumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu einer schnellen und deutlichen Reduktion von Krankheitssymptomen, wie Gelenkschmerzen und –schwellungen [18-20]. Zudem erreichen die Patienten mit Sarilumab eine klinisch relevante Verbesserung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit [18-20]. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Sarilumab langfristig das Fortschreiten der irreversiblen Gelenksschäden blockiert [18].

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.

Der zentrale Aspekt der Therapie der rheumatoiden Arthritis ist die frühzeitige Behandlung der Patienten mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), da diese nicht nur Krankheitssymptome reduzieren, sondern auch das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten können. Zusätzlich steht eine Reihe rein symptomatischer Therapien zur Verfügung, die vor allem in der frühen Phase der Erkrankung eingesetzt werden, um die Zeit bis zum Wirkeintritt der DMARDs zu überbrücken, wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Glukokortikoide.

Man unterscheidet zwei Klassen von DMARDs: die synthetischen DMARDs und die Biologika (bDMARDs). Die synthetischen DMARDs werden in jüngster Zeit weiterhin unterschieden in konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) und die neuen zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs, *targeted synthetic* DMARDs) [21]. In Tabelle 2-3 sind die in Deutschland zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassenen DMARDs mit ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet und dem Wirkmechanismus zusammengefasst.

Die europäische Leitlinie der EULAR (*European League Against Rheumatism*) von 2016 empfiehlt, dass eine Behandlung mit einem DMARD so schnell wie möglich nach Diagnosestellung begonnen werden sollte (LL-Empfehlung Nr. 1; eine detaillierte Darstellung des Therapieschemas findet sich in Abschnitt 3.2 in Modul 3A) [21]. Das csDMARD Methotrexat (MTX) sollte Bestandteil der initialen Behandlungsstrategie sein (LL-Empfehlung Nr. 4). Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen MTX werden die csDMARDs Sulfasalazin und Leflunomid als Alternativen für die initiale Behandlung genannt (LL-Empfehlung Nr. 5).

Bei einem unzureichenden Ansprechen auf die initiale csDMARD-Strategie oder einer Unverträglichkeit hängt das weitere Vorgehen von dem Vorliegen weiterer, sogenannter prognostisch ungünstiger Faktoren, wie z.B. einer fortbestehenden mittleren bis hohen Krankheitsaktivität, ab (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3A).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gemäß Empfehlungen der EULAR sollten Patienten, bei denen keine prognostisch ungünstigen Faktoren vorliegen und die mit einer ersten csDMARD-Strategie das Therapieziel nicht erreicht haben, zunächst mit einer weiteren csDMARD-Strategie behandelt werden (LL-Empfehlung Nr. 7) [21]. Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren sollten jedoch bei unzureichendem Ansprechen auf die initiale csDMARD-Strategie zusätzlich mit einem bDMARD oder tsDMARD, d.h. einer Kombinationstherapie, weiterbehandelt werden, wobei aktuell in der Regel bDMARDs angewendet werden (LL-Empfehlung Nr. 8) [21]. Diese Empfehlung gilt auch für Patienten, die bereits auf zwei csDMARDs unzureichend angesprochen haben, da dies gemäß Leitlinie bereits als ungünstiger Prognosefaktor gilt.

Sofern keine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen csDMARDs vorliegt, sollten bDMARDs und tsDMARDs gemäß EULAR-Leitlinie immer in Kombination mit csDMARDs eingesetzt werden, da die Kombinationstherapie im Allgemeinen einer Monotherapie überlegen ist [21]. Für Patienten jedoch, die für eine Therapie mit csDMARDs nicht geeignet sind, sieht die EULAR einen Vorteil der IL-6-Antagonisten und tsDMARDs gegenüber den übrigen bDMARDs in der Monotherapie (LL-Empfehlung Nr. 9).

Bei einem unzureichenden Ansprechen auf ein erstes bDMARD oder tsDMARD sollte auf ein anderes bDMARD oder tsDMARD gewechselt werden. Patienten, die dabei auf einen ersten TNF-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, können entweder mit einem anderen TNF-Antagonisten weiterbehandelt werden oder das Therapieprinzip wechseln. Bei Versagen eines zweiten TNF-Antagonisten sollte jedoch in jedem Falle das Therapieprinzip gewechselt werden (LL-Empfehlung Nr. 10) [21].

Tabelle 2-3: Übersicht der in Deutschland zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimittel

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ¹	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation ²
konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs)		
Methotrexat [22]	Aktive rheumatoide Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten ³	Methotrexat ist ein Folsäure-Analogon, der zur Gruppe der zytotoxischen Substanzen der sogenannten Antimetabolite gehört. Er wirkt über die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit die DNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung der Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und chronischen Polyarthritiden auf einer anti-inflammatorischen oder immunsuppressiven Wirkung beruht und in welchem Ausmaß ein Methotrexat-induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration zu diesen Effekten beiträgt.
Leflunomid [23]	Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ¹	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation ²
		drug“ [DMARD]) mit antiproliferativen Eigenschaften. A771726, der aktive Metabolit von Leflunomid, hemmt beim Menschen das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) und zeigt eine antiproliferative Wirkung.
Sulfasalazin [24]	Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritits) des Erwachsenen	<p>Sulfasalazin (Salazosulfapyridin, 5[4-(2-Pyridylsulfamoyl)phenylazo]salicylsäure, SASP) ist eine Azoverbindung des Sulfonamids Sulfapyridin mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA). Obwohl die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz weitgehend aufgeklärt sind und ihre klinische Wirksamkeit bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis belegt ist, bestehen dennoch Unklarheiten über den eigentlichen Wirkmechanismus.</p> <p>Sulfasalazin ist bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis in die Klasse der Basistherapeutika einzuordnen. Ein wesentlicher Faktor der Wirkung von Sulfasalazin scheint der Einfluss auf die Leukotriensynthese, den Arachidonsäurestoffwechsel und die Lipoxygenierung am Ort des Entzündungsgeschehens zu sein. Der Beitrag der antimikrobiellen Wirkung zur Wirksamkeit ist ungeklärt. Diskutiert wird auch ein immunmodulierender Effekt.</p>
Hydroxychloroquin [25]	Rheumatoide Arthritis.	Hydroxychloroquin gehört zu der Gruppe der 4-Aminochinoline, die zur Malariaprophylaxe und Malariabehandlung geeignet sind. Hydroxychloroquin kann bei Langzeitbehandlung den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis bis zu einer Remission modifizieren. Hydroxychloroquin zeigt in den meisten tierexperimentellen Entzündungsmodellen keine Wirkung. Die anti-rheumatische Wirkung könnte über eine immunsuppressive Wirkung, z.B. durch Hemmung von Komplement- und Antigen-Antikörper-Reaktion, zustande kommen.
Chloroquin [26]	Chronische Polyarthritits (rheumatoide Arthritis)	Chloroquin gehört zur Gruppe der 4-Aminochinoline, die zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe geeignet sind. Chloroquin ist ein Wirkstoff, der bei Langzeitbehandlung den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis positiv beeinflussen und eine Remission induzieren kann. Chloroquin zeigt in den meisten tierexperimentellen Entzündungsmodellen keine Wirkung. Die anti-rheumatische Wirkung dieses Stoffes könnte über eine immunsuppressive Wirkung zustande kommen.
Parenterales Gold/ Natriumau-rothiomalat [27] ⁴	Chronische Polyarthritits (rheumatoide Arthritis)	Natriumaurothiomalat ist ein Wirkstoff, der bei Langzeitanwendung den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthri-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ¹	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation ²
		<p>tis) auch bis zu einer Remission modifizieren kann.</p> <p>Der Wirkmechanismus der Goldsalze bei der rheumatoiden Arthritis ist bis heute nicht ganz geklärt. Goldsalze zeigen in vitro und in vivo gewisse antimikrobielle Effekte. Sie entfalten ihre therapeutische Wirkung über vielfältige Einflüsse auf das Immunsystem:</p> <p>Makrophagen sind für die Pathogenese der chronischen Polyarthritis von zentraler Bedeutung, da sie nicht nur die wesentlichen antigenpräsentierenden Zellen darstellen, sondern auch der Hauptproduzent proinflammatorischer Zytokine sind. Gold reichert sich in den Lysosomen der Makrophagen an und hemmt die proteolytische Spaltung der antigenen Peptide (Antigen-Prozessierung) und die Antigen-Präsentation an die zugehörigen T-Zellen.</p> <p>Der bekannten Hemmwirkung des Natriumurothiomalats auf die Expression von Adhäsionsmolekülen in den Gefäßendothelien und auf die Freisetzung der Kollagenasen und anderer proteolytischer Enzyme liegt möglicherweise die Hemmung der TNF-α-Freisetzung zugrunde.</p> <p>Gold beeinflusst die Immunglobulinsynthese. Immunkomplexe werden unter einer Goldbehandlung herabgesetzt. Der Rheumafaktor-Titer fällt parallel zu anderen Entzündungsparametern wie BSG und CRP ab.</p>
Azathioprin [28]	<p>Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere akute rheumatoide Arthritis, die nicht mit einer weniger toxischen Basis-Therapie (disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARD) kontrolliert werden kann 	<p>Azathioprin wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder allein oder häufiger in Kombination mit anderen Arzneistoffen (normalerweise Steroiden), die die Immunantwort beeinflussen, eingesetzt.</p> <p>Azathioprin beeinflusst sowohl die Immunantwort als auch das Tumorwachstum. Es wird in erster Linie zur Unterdrückung der Immunantwort eingesetzt. Der genaue Mechanismus für diese Wirkung ist nicht bekannt, jedoch wurden folgende Wirkungsmechanismen postuliert:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Das freigesetzte 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit ii. Die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung iii. Die Hemmung mehrerer Stoffwechselwege der Nukleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität von immunkompetenten Zellen (B- und T-Lymphozyten) iv. Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch Einbau der Purin-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ¹	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation ²
		<p>Thioanaloga</p> <p>Tiede et al. (2003) haben gezeigt, dass Azathioprin und seine Metaboliten eine Rolle bei der Regulation der Apoptose der T-Zellen, hauptsächlich der CD45RO Gedächtnis T-Zellen spielen. Dies lässt vermuten, dass Azathioprin bei Autoimmunerkrankungen und bei chronisch entzündlichen Erkrankungen in erster Linie durch die Eliminierung von pathogenen Gedächtnis-T-Zellen wirksam ist.</p>
Ciclosporin [29]	Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis.	<p>Ciclosporin (auch unter der Bezeichnung Cyclosporin A bekannt) ist ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, das im Tierversuch die Lebensdauer allogener Transplantate von Haut, Herz, Niere, Pankreas, Knochenmark, Dünndarm oder Lunge verlängert. Untersuchungen lassen vermuten, dass Ciclosporin die Entwicklung zellvermittelter Reaktionen hemmt, einschließlich Allotransplantat-Immunität, verzögerter kutaner Hypersensibilität, experimenteller allergischer Enzephalomyelitis, Freund-Adjuvans-Arthritis, Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und auch T-Zellen-abhängiger Antikörperbildung. Auf zellulärer Ebene hemmt es die Bildung und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin 2 (T-Zellen-Wachstumsfaktor, TCGF). Ciclosporin blockiert offensichtlich auch die ruhenden Lymphozyten in der G₀- oder G₁-Phase des Zellzyklus und hemmt die durch Kontakt mit einem Antigen ausgelöste Freisetzung von Lymphokinen durch aktivierte T-Zellen.</p>
Biologika (bDMARDs)		
TNF-Antagonisten		
Adalimumab [30]	<p>Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. <p>Humira kann im Falle einer Unverträglich-</p>	<p>Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper [...] Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.</p> <p>Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC₅₀ von 0,1 – 0,2 nM).</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ¹	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation ²
	<p>lichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.</p> <p>Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.</p>	
Certolizumab pegol [31]	<p>Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschließlich MTX ungenügend war. • In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden. • die Behandlung der schweren, aktiven und fortschreitenden RA bei Erwachsenen, die bisher nicht mit MTX oder anderen DMARDs behandelt wurden. <p>Für Cimzia wurde gezeigt, dass es bei gemeinsamer Verabreichung mit MTX das Fortschreiten von radiologisch nachweisbaren Gelenkschäden reduziert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.</p>	<p>Certolizumab Pegol ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen Tumornekrosefaktor alpha (TNFα) der in <i>Escherichia coli</i> exprimiert und mit Polyethylenglycol (PEG) konjugiert wird. [...] Cimzia verfügt über eine hohe Affinität für humanen TNFα und bindet mit einer Dissoziationskonstante (KD-Wert) von 90 pM. TNFα ist ein wesentliches proinflammatorisches Zytokin mit zentraler Rolle in Entzündungsprozessen. Cimzia neutralisiert selektiv TNFα (IC₉₀ von 4 ng/ml für die Hemmung von humanem TNF α im in vitro L929-Maus-Fibrosarkoma-Zytotoxizitäts-assay), neutralisiert aber nicht Lymphotoxin α (TNF β).</p> <p>Cimzia neutralisiert nachweislich dosisabhängig membranassoziierten und löslichen TNFα. Die Inkubation von Monozyten mit Cimzia führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der Lipopolysaccharid-(LPS-)induzierten TNFα- und IL-1 β-Produktion in humanen Monozyten.</p>
Etanercept [32]	<ul style="list-style-type: none"> • Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. • Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als 	<p>Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. [...]</p> <p>Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hautpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch proinflammatorische Moleküle hervorgerufen, die Bestandteil eines durch TNF kontrollierten Netzwerkes sind.</p> <p>Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ¹	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation ²
	<p>Monotherapie angewendet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. <p>Enbrel reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.</p>	<p>der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinasen) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden.</p>
Golimumab [33]	<p>Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist. • Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. <p>Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.</p>	<p>Golimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF-alpha hochaffine, stabile Komplexe bildet und so die Bindung von TNF-alpha an die entsprechenden Rezeptoren verhindert.</p>
Infliximab [34]	<p>Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. 	<p>Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNFα, aber nicht an Lymphotoxin-α (TNFβ) bindet.</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ¹	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation ²
	Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen.	
T-Zell-Modulatoren		
Abatacept [35]	<p>ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprechen.</p> <p>Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.</p>	<p>Abatacept ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1). [...]</p> <p>Ein wichtiger costimulatorischer Signalweg beinhaltet die Bindung von CD80- und CD86-Molekülen auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen an den CD28-Rezeptor auf den T-Lymphozyten (Signal 2). Abatacept hemmt diesen costimulatorischen Signalweg selektiv, indem es spezifisch an CD80 und CD86 bindet. Studien haben gezeigt, dass Abatacept die Antwort von naiven T-Lymphozyten stärker beeinträchtigt als die von T-Gedächtniszellen.</p> <p>Im Rahmen von in-vitro-Studien und Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Abatacept die T-Lymphozyten-abhängige Immunantwort und Entzündung moduliert. In vitro schwächt Abatacept die Aktivierung von humanen T-Lymphozyten, messbar als verminderte Proliferation und Zytokin-Produktion. Abatacept verringert die antigenspezifische Produktion von TNFα, Interferon-γ und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten.</p>
IL-1-Rezeptor-Antagonisten		
Anakinra [36]	Kineret ist bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat indiziert, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen.	Humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist (rmetHuIL-1ra), der in Escherichia coli-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. Anakinra neutralisiert die biologische Aktivität von Interleukin-1 α (IL-1 α) und Interleukin-1 β (IL-1 β), indem es kompetitiv deren Bindung an den Interleukin-1 Typ I Rezeptor (IL-1RI) hemmt. Interleukin-1 (IL-1) ist ein zentrales proinflammatorisches Zytokin, das als Mediator vieler zellulärer Antworten dient, einschließlich solcher, die bei Synovitis wesentlich sind.
Anti-CD20-Antikörper		
Rituximab [37]	MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere	Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ¹	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation ²
	<p>krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Es konnte gezeigt werden, dass MabThera in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.</p>	<p>CD20-Antigen auf B-Lymphozyten, und das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch einen oder mehrere der Fcγ-Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst.</p>
IL-6-Rezeptor-Antagonisten		
Tocilizumab [38]	<p>RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) angezeigt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.</p> <p>RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.</p>	<p>Tocilizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, anti-humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Subklasse G1 (IgG1). [...]</p> <p>Tocilizumab bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R). Es wurde gezeigt, dass Tocilizumab die sIL-6R- und mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion inhibiert. IL-6 ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen, wie T- und B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten, produziert wird. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen, wie der T-Zell-Aktivierung, Induktion der Sekretion von Immunglobulinen, Induktion der Synthese von hepatischen Akut-Phase-Proteinen und Stimulation der Hämatopoese beteiligt. IL-6 wird mit der Entstehung von Krankheiten in Verbindung gebracht, einschließlich entzündlicher Erkrankungen, Osteoporose und Neoplasien.</p>
Zielgerichtete synthetische DMARDs (tsDMARDs)		
JAK-Inhibitoren		
Baricitinib [39]	<p>Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.</p>	<p>Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von Januskinase (JAK)1 und JAK2. In isolierten Enzym-Assays hemmte Baricitinib die Aktivität von JAK1, JAK2, Tyrosinkinase 2 und JAK3 mit IC50-Werten von jeweils 5,9; 5,7; 53 bzw. > 400 nM.</p> <p>Januskinasen (JAKs) sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Innerhalb</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation ¹	Wirkmechanismus gemäß Fachinformation ²
		des intrazellulären Signalweges phosphorylieren und aktivieren JAKs Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STATs), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. Baricitinib moduliert diese Signalwege, indem es die enzymatische Aktivität von JAK1 und JAK2 teilweise hemmt und damit die Phosphorylierung und Aktivierung von STATs reduziert.
Tofacitinib [40]	XELJANZ ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. XELJANZ kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.	Tofacitinib ist ein potenter, selektiver Inhibitor der JAK-Familie. In Enzym-Assays hemmt Tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 sowie in geringem Maße TyK2. Im Gegensatz dazu zeichnet sich Tofacitinib durch eine hohe Selektivität gegenüber anderen Kinasen des menschlichen Genoms aus. In menschlichen Zellen hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokin-Rezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren, mit funktionseller Selektivität gegenüber Zytokin-Rezeptoren, deren Signalübertragung über JAK2-Dimere erfolgt. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat.
<p>¹ Auszug aus der Fachinformation, Abschnitt 4.1, nur die Anwendungsgebiete in der rheumatoiden Arthritis sind dargestellt.</p> <p>² Auszug aus der Fachinformation, Abschnitt 5.1</p> <p>³ Das Anwendungsgebiet entspricht dem Referenztext des BfArM für Methotrexat Nr. 2171289 (http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/mufag/_node.html).</p> <p>⁴ Parenterales Gold ist derzeit im deutschen Markt nicht in Vertrieb. Das zuletzt verfügbare Natriumauriothiomalat-Produkt Tauredon[®] wurde am 01.05.2016 „Außer Vertrieb“ gesetzt.</p>		

Die Gruppe der csDMARDs umfasst eine Reihe von synthetischen Wirkstoffen mit unspezifischer immunsuppressiver und/oder anti-inflammatorischer Wirkung. Sie werden als Basistherapie eingesetzt.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den bDMARDs um zielgerichtete Therapien, die entweder Zytokine blockieren, die eine zentrale Rolle für die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis spielen, oder spezifisch gegen T- oder B-Zellen wirksam sind. Die bDMARDs kommen zum Einsatz, wenn mit csDMARDs keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht werden kann. Fünf der bislang verfügbaren bDMARDs sind TNF-Antagonisten: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab und Golimumab. Des Weiteren stehen mit Anakinra ein IL-1-Rezeptor-Antagonist sowie mit Tocilizumab ein IL-6-Rezeptor-Antagonist zur Verfügung. Daneben sind die zellspezifischen Wirkstoffe Rituximab (gegen B-Zellen) und Aba-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

tacept (gegen T-Zellen) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Während der Antikörper Rituximab über die Bindung an das Oberflächenantigen CD20 eine Depletion von B-Zellen bewirkt, führt das CTLA-4-Fusionsmolekül Abatacept über eine Bindung an CD80 und CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen zu einer Blockade der T-Zell-Aktivierung.

Die tsDMARDs Baricitinib und Tofacitinib greifen hingegen als spezifische Inhibitoren der Janus (JAK)-Kinasen in den intrazellulären JAK-STAT-Signalweg ein, der an der Weiterleitung von Signalen verschiedenster Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt ist.

Sarilumab ist ein neues bDMARD, welches die Wirkung des Schlüsselzytokins IL-6 über die Bindung an den löslichen und den membrangebundenen IL-6-Rezeptor blockiert. Sarilumab nutzt damit prinzipiell den gleichen Wirkmechanismus wie Tocilizumab. Strukturell und pharmakokinetisch bestehen jedoch Unterschiede. Bei Sarilumab handelt es sich um den ersten humanen anti-IL-6R-Antikörper. In pharmakokinetischen Studien wurde gezeigt, dass Sarilumab eine höhere Bindungsaffinität für den IL-6R und dementsprechend eine geringere Dissoziationskonstante als Tocilizumab aufweist [41].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Kevzara ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).^b</p>	nein	23.06.2017	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation: „(...) Die Behandlung mit Kevzara + MTX war mit einem signifikant geringeren radiologischen Fortschreiten der strukturellen Schäden verbunden als die Behandlung mit Placebo. (...)“</p>			

Aus diesem Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vier Teilanwendungsgebiete [42]. Diese Teilanwendungsgebiete werden gemeinsam in den Modulen 3A und 4A dargestellt.

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

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.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Sarilumab (Kevzara®) herangezogen. Diese Quelle wurde auch für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Sarilumab verwendet, hier wurden jedoch ergänzend verschiedene Fachartikel hinzugezogen.

Weitere in Deutschland zugelassene Medikamente zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurden anhand der Roten Liste® Online (<http://www.online.rote-liste.de>) und der AMIS-Datenbank (<http://www.pharmnet-bund.de>) identifiziert und mit den Therapieempfehlungen der aktuellen europäischen EULAR-Leitlinie abgeglichen. Die Informationen zum Wirkmechanismus der verschiedenen Arzneimittel wurden den Fachinformationen entnommen. Bei generischen Arzneimitteln wurde die Fachinformation des jeweiligen Referenzarzneimittels herangezogen. Für Methotrexat wurde der Referenztext zum Anwendungsgebiet der Muster- und Referenztextdatenbank des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) entnommen (http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/mufag/_node.html).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Kevzara® 200 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 30.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Yoshida Y, Tanaka T (2014): Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *BioMed research international*; 2014:698313.
3. Robak T, Gladalska A, Stepień H, Robak E (1998): Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators of inflammation*; 7(5):347-53.
4. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK, Pandey A, Singh N, et al. (2015): Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Allergologia et immunopathologia*; 43(1):81-7.
5. Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, Klein B (2015): Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin Cancer Res*; 21(6):1248-57.
6. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M (2012): IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical Science*; 122(4):143-59.
7. Jones SA, Scheller J, Rose-John S (2011): Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*; 121(9):3375-83.
8. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S (2011): The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*; 1813(5):878-88.
9. Gabay C (2006): Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis research & therapy*; 8 Suppl 2:S3.
10. Dayer JM, Choy E (2010): Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford, England)*; 49(1):15-24.
11. Calabrese LH, Rose-John S (2014): IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*; 10(12):720-7.
12. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA (2006): Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *Journal of leukocyte biology*; 80(2):227-36.
13. Wolf J, Rose-John S, Garbers C (2014): Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*; 70(1):11-20.
14. Jones SA, Rose-John S (2002): The role of soluble receptors in cytokine biology: the agonistic properties of the sIL-6R/IL-6 complex. *Biochim Biophys Acta*; 1592(3):251-63.
15. Rose-John S (2012): IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *International journal of biological sciences*; 8(9):1237-47.
16. Jostock T, Mullberg J, Ozbek S, Atreya R, Blinn G, Voltz N, et al. (2001): Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *European journal of biochemistry / FEBS*; 268(1):160-7.
17. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, Jones S, Horiuchi S, Yamamoto N, et al. (2001): IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity*; 14(6):705-14.
18. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. (2015): Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*; 67(6):1424-37.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. (2017): Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*; 76(5):840-7.
20. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. (2017): Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*; 69(2):277-90.
21. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. (2017): EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*; 76:960–77.
22. medac (2012): metex® PEN; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1999): Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2015 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Pfizer Pharma GmbH (1984): Azulfidine® RA; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1996): Quensyl® 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Bayer Vital GmbH (1999): Resochin® Tabletten 250 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Takeda GmbH (1983): Tauredon® 10/20/50 mg; Fachinformation. Stand: November 2012 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Recordati Pharma GmbH (2000): Zytrim® 50 mg; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Novartis Pharma GmbH (1997): Sandimmun® Optoral 10 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. AbbVie Ltd (2003): Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. UCB Pharma GmbH (2009): Cimzia® 200 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Pfizer Pharma GmbH (2000): Enbrel® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. MSD SHARP & DOHME GMBH (2009): Simponi® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. MSD SHARP & DOHME GMBH (1999): REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

35. Bristol-Myers Squibb GmbH (2007): ORENCIA® 125 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Swedish Orphan Biovitrum AB (2002): Kineret® 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: März 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Roche Pharma AG (1998): MabThera® i.v.; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Roche Pharma AG (2009): RoActemra® s.c.; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 23.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Eli Lilly (2017): Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Pfizer Limited (2017): XELJANZ® 5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Kim GW, Lee NR, Pi RH, Lim YS, Lee YM, Lee JM, et al. (2015): IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. Archives of pharmacal research; 38(5):575-84.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-101.