

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tofacitinib (XELJANZ[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.08.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	22
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet der aktiven PsA, nach Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorangegangenen DMARD-Therapie	15
Tabelle 2-4: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven CU, nach Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber konventioneller Therapie oder eines Biologikums	20
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	22
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat (CP-690,550-10).....	8
Abbildung 2: Die Rolle von Tofacitinib bei der Hemmung des JAK/STAT-Signalwegs.	9
Abbildung 3: Zelltypen, Zytokine und JAK-Signalwege, die an der Pathogenese der PsA beteiligt sind.	10
Abbildung 4: Schlüssel-Zytokine in CED und relevante JAK-Kombinationen.	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASA	Aminosalicylsäure
AZA	Azathioprin
bDMARD	Biologische DMARD
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CD	Cluster of differentiation
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CHO	Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters
csDMARD	Konventionelle synthetische (conventional synthetic) DMARD
CTLA	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen
CU	Colitis ulcerosa
DHODH	Dihydroorotatdehydrogenase
DMARD	Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease modifying antirheumatic drugs)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELAM	Endothelial leukocyte adhesion molecule
EMA	European Medicines Agency
GM-CSF	Koloniestimulierender Faktor
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
ICAM	Interzelluläres Adhäsionsmolekül (intercellular adhesion molecule)
IFN	Interferon
IgG	Immunoglobulin G
IL	Interleukin
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
JAK	Januskinase
MAdCAM	Mucosal addressin cellular adhesion molecule
MP	Mercaptopurin
MTX	Methotrexat

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NF- κ B	Nuklearfaktor κ B
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PDE	Phosphodiesterase
PEG	Polyethylenglykol
PRR	Mustererkennungsrezeptor (pattern recognition receptor)
PsA	Psoriasis-Arthritis
PUVA	Psoralen plus UV-A (Photochemotherapie)
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
RANK	Rezeptoraktivator des Nuklearfaktors κ B (receptor activator of NF- κ B)
RANKL	Ligand des Rezeptoraktivators des Nuklearfaktors κ B (Receptor activator of NF- κ B ligand)
SGB	Sozialgesetzbuch
SH	Thiol
STAT	Signal transducers and activators of transcription
Th	T-Helferzellen
TNF	Tumornekrosefaktor
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD)
TYK	Tyrosinkinase
VCAM	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül (Vascular cell adhesion molecule)

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:	Tofacitinibcitrat
Handelsname:	XELJANZ®
ATC-Code:	L04AA29 (selektive Immunsuppressiva)
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

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
Nicht vermarktet	EU/1/17/1178/001	5 mg	60 Filmtabletten (Flasche)
Nicht vermarktet	EU/1/17/1178/002	5 mg	180 Filmtabletten (Flasche)
07211533	EU/1/17/1178/003	5 mg	56 Filmtabletten (Blisterpackung)
13577882	EU/1/17/1178/004	5 mg	182 Filmtabletten (Blisterpackung)
Nicht vermarktet	EU/1/17/1178/005	10 mg	60 Filmtabletten (Flasche)
Nicht vermarktet	EU/1/17/1178/006	10 mg	180 Filmtabletten (Flasche)
14155692	EU/1/17/1178/007	10 mg	56 Filmtabletten (Blisterpackung)
14155700	EU/1/17/1178/008	10 mg	112 Filmtabletten (Blisterpackung)
14155717	EU/1/17/1178/009	10 mg	182 Filmtabletten (Blisterpackung)

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.

Tofacitinib ist ein neuartiger oral anzuwendender niedermolekularer Wirkstoff mit immunmodulierender Wirkung aus der Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren und besitzt einen in der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA) und Colitis ulcerosa (CU) neuartigen Wirkmechanismus, gekennzeichnet durch eine starke und selektive Inhibition der JAK-Familie (1, 2). Die JAK-Familie besteht aus den vier Tyrosinkinasen (TYK) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, die an der Signaltransduktion vieler proinflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt sind und bei der Pathogenese der PsA und der CU eine wichtige Rolle spielen (3-6). In Kinaseassays hemmt Tofacitinib JAK1, JAK2 und JAK3 sowie, in einem geringeren Ausmaß, auch die TYK2 (2, 7-9). In humanen (Immun-) Zellen inhibiert Tofacitinib vorrangig die Signalübertragung über jene heterodimeren Zytokinrezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziiert sind, mit funktioneller 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 (7-9), was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat (10, 11).

Tofacitinib ist bisher der einzige Wirkstoff mit diesem Wirkmechanismus, der in der Europäischen Union für die Behandlung der PsA und der CU zugelassen ist.

Chemische Struktur von Tofacitinib

Tofacitinib (in der galenischen Zubereitung vorliegend als Citratsalz; CP-690, 550-10) ist eine niedermolekulare Verbindung mit einem Molekulargewicht von 312,4 g/mol als freie Base und 504,5 g/mol als Citratsalz (12). Die Strukturformel von Tofacitinib als Citratsalz ist in Abbildung 1 dargestellt.

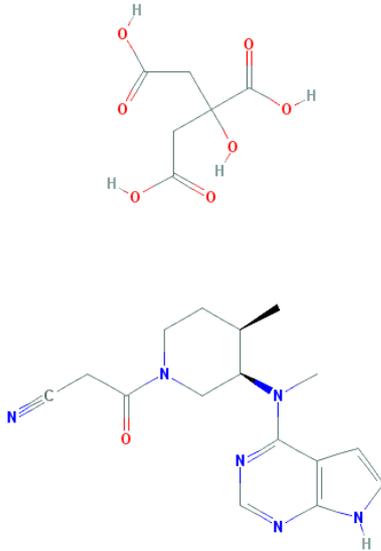


Abbildung 1: Strukturformel von Tofacitinibcitrat (CP-690,550-10).

IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)-Bezeichnung: 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid;3-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitrile.

Quelle: (12).

Der JAK/STAT-Signalweg und seine Rolle bei der Entstehung chronisch entzündlicher Erkrankungen

Der JAK/STAT-Signalweg ist einer der zentralen Mechanismen bei der Übertragung extrazellulärer Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren in das Zellinnere und bei der dortigen spezifischen Auslösung intrazellulärer Signalkaskaden (13). Die beteiligten membranständigen Rezeptormoleküle besitzen keine eigene Kinaseaktivität, sondern assoziieren auf der intrazellulären Seite der Membran mit jeweils einem (inaktiven) JAK-Monomer (JAK1, -2, -3 oder TYK2) (4) (vgl. auch Abbildung 2). Bindet ein Signal (z. B. ein Zytokin) an seinen Rezeptor an der Zellaußenseite, führt dies zur Dimerisierung der Rezeptoruntereinheiten und als Folge davon gelangen die beiden jeweils assoziierten JAK-Moleküle in eine Position, in der sie sich gegenseitig phosphorylieren und aktivieren können. In dieser aktivierten Form können die JAK nun ihre eigentlichen Zielsubstrate, zytoplasmatische STAT (signal transducers and activators of transcription)-Proteine phosphorylieren (13).

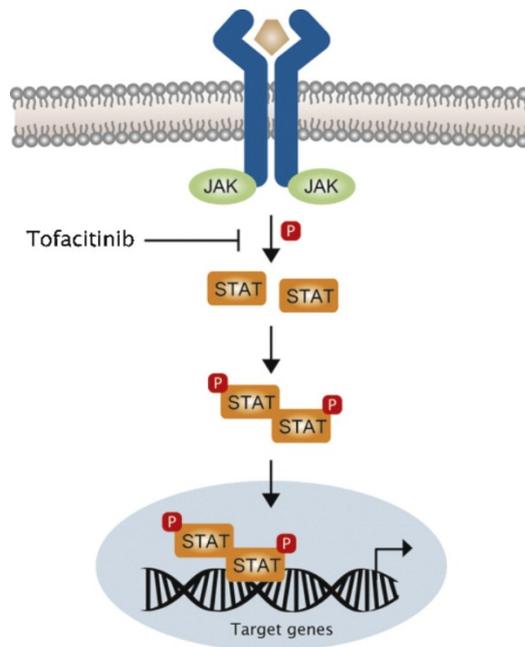


Abbildung 2: Die Rolle von Tofacitinib bei der Hemmung des JAK/STAT-Signalwegs.

JAK: Januskinase; STAT: Signal transducers and activators of transcription.

Quelle: nach (4).

Bei den Prozessen, die der Entstehung entzündlicher Erkrankungen zugrunde liegen, wirken die aktivierten STAT-Proteine im Zellkern als Transkriptionsfaktoren und induzieren die Expression proinflammatorischer Zytokine. Diese Zytokine sind wesentlich an der Aktivierung, Proliferation und Funktion von Lymphozyten beteiligt; in der Folge kommt es zur Modulierung verschiedener Aspekte der Immunantwort. Somit kann eine Hemmung der zytokinvermittelten Signaltransduktion durch die Inhibition von JAK die Aktivierung und Expression proinflammatorischer Zytokine am Entzündungsort aufheben (14).

Der JAK/STAT-Signalweg in der Pathologie der Psoriasis-Arthritis

Die PsA ist eine systemische, chronisch entzündliche Erkrankung, bei der sich die Fehlregulation des Immunsystems in verschiedenen Bereichen manifestiert: als Psoriasis (mit oder ohne Nagelbeteiligung), periphere Gelenkerkrankung, axiale Erkrankung, Enthesitis oder Daktylitis (15). An der Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Manifestationen ist eine Vielzahl von Zytokinen beteiligt, bei deren Übertragung der JAK/STAT-Signalweg eine zentrale Rolle spielt (14-19) (vgl. Abbildung 3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Cell type	Function / clinical signs and symptoms	Cytokines implicated in signaling	JAK pathways involved
CD4+ and CD8+ cells	Enthesitis Skin inflammation Synovitis	IFN γ , TNF α , IL-6, IL-7, IL-9, IL-17, IL-22, IL-26, IL-29	
Dendritic cells	T-cell activation	IFN γ , IL-12, IL-23	
Innate lymphoid cells	IL-17 expression	IFN γ , IL-7, IL-17	
Macrophages	Pruritus Swelling Joint damage	IFN γ , TNF α , IL-1, IL-2, IL-7, IL-18	
Neutrophils	New bone formation Hyperkeratosis Pustular psoriasis	TNF α , IL-17	Indirect effect ^a
Keratinocytes	Hyperkeratosis Systemic inflammation	IFN γ , TNF α , IL-12, IL-17, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-24, IL-26, IL-29	
Synoviocytes	Synovial inflammation	IL-17	Indirect effect ^a
Osteoclasts	Bone resorption	IL-17	Indirect effect ^a
Osteoblasts	New bone formation	IL-17	Indirect effect ^a

Abbildung 3: Zelltypen, Zytokine und JAK-Signalwege, die an der Pathogenese der PsA beteiligt sind.

CD: Cluster of differentiation; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; TNF: Tumornekrosefaktor; TYK: Tyrosinkinase.

^aIndirekter Effekt: Durch upstream-Blockade der IL-23-Signale durch JAK2/TYK2-Blockade wird die IL-17-Freisetzung indirekt inhibiert.

Quelle (14, 16-19).

Bei der Psoriasis werden zunächst dermale dendritische Zellen durch Interferon-alpha (IFN- α) aus plasmazytoiden dendritischen Zellen unter Beteiligung des Januskinase-Dimers JAK2/TYK2 aktiviert und sekretieren daraufhin wiederum Mediatoren wie IL-12 und IL-23, die die Differenzierung von Th1- und Th17-Helferzellen in den Lymphknoten anregen (6, 15). Diese Lymphozyten wandern in die Dermis zurück und produzieren dort IL-12, IL-17, IL-22, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), sowie eine Reihe weiterer Zytokine und Chemokine, was wiederum die Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-2, IFN- γ und TNF- α in ortsständigen Zellen (Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten) induziert (20, 21). Durch Fehlregulation wird die immunologische Kaskade in Gang gehalten und eine gesteigerte proliferative Aktivität und gestörte Ausreifung der Keratinozyten – die, die für die Psoriasis charakteristische Hyperparakeratose darstellen – sind die Folge (6, 22).

Die muskuloskelettalen Ausprägungen der Erkrankung werden ebenfalls mit der IL-17/IL-23 und der TNF-Achse in Verbindung gebracht (15). In den Enthesen wird als Reaktion auf biomechanischen Stress oder Trauma IL-23 ausgeschüttet, das zur Aktivierung von Typ-17- Zellen und anderen Zytokinen wie IL-22 und TNF führt, die die Enthesitis verursachen können. In den Gelenken scheinen IL-17 sowie IL-23 und TNF in

Zusammenhang mit der verstärkten Osteoklastogenese und damit der Knochenzerstörung zu stehen (15).

TNF induziert *in vitro* und *in vivo* u. a. die Expression des Rezeptoraktivators des Nuklearfaktors κ B (RANK), der für den RANK-Liganden (RANKL) benötigt wird, um die Differenzierung der Osteoklasten-Vorläuferzellen in aktivierte Osteoklasten zu steuern (23). In der Synovia betroffener Gelenke ist die Expression von RANKL deutlich hochreguliert, während der natürliche Antagonist Osteoprotegerin herunterreguliert ist. RANKL bindet an RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten-Vorläuferzellen. Die Liganden-Rezeptor-Interaktion führt zu einer Steigerung der Proliferation der Osteoklasten-Vorläufer und ihrer Differenzierung in vielkernige Osteoklasten, die Knochensubstanz resorbieren (15) und zur Gelenkdegeneration führen (24). IL-22 aktiviert wiederum Osteoblasten, die die pathologische Knochenneubildung neben entzündeten Sehnenansätzen oder Gelenken verursachen (15).

JAK/STAT-Signalweg in der Pathologie der CU

JAK sind im Darm an der T-Zell-Differenzierung, der B-Zell-Entwicklung sowie an der Produktion von Schleim und Antikörpern, welche für die Aufrechterhaltung der antiviralen wie auch der antibakteriellen Abwehrmechanismen auf der Oberfläche der Darmschleimhaut benötigt werden, beteiligt (5). Eine Reihe von Schlüssel-Zytokinen bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, namentlich IFN- γ , sowie die IL-2, -6, -7, -12, -13, -15, -21, -22 und -23, nutzen den JAK/STAT-Signalweg (14, 16-19, 25). Abbildung 4 illustriert, welche Zytokine eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie der CU spielen und welche JAK-Kombination bevorzugt an der Signaltransduktion beteiligt ist (25).

Cytokines	JAKs
IL-2	
IL-7	
IL-15	
IL-21	
IL-6*	
IL-13 [†]	
IFN- γ	
IL-22	
IL-12	
IL-23	
IL-5	
IL-1 β	-
IL-8	-
IL-17	-
IL-18	-
TNF- α	-



Abbildung 4: Schlüssel-Zytokine in CED und relevante JAK-Kombinationen.

CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; TNF: Tumornekrosefaktor; TYK: Tyrosinkinase.

*Typ-II-Zytokinrezeptoren, inklusive IL-6, transduzieren ihr Signal hauptsächlich über JAK1, assoziieren aber auch mit JAK2 und TYK2.

[†]IL-13-Signale assoziieren über Rezeptoren mit JAK1 und entweder JAK2 oder TYK2.

Quelle: (25).

Die Pathogenese der CU ist im Detail nicht eindeutig geklärt. Eine genetische Prädisposition hin zu einer gestörten oder überschießenden T-Zellantwort gegen eine Auswahl kommensaler Enterobakterien scheint einen entscheidenden Einfluss auf die Krankheitsentstehung zu nehmen (26, 27). Zusätzlich aktivieren bestimmte Komponenten der intestinalen Mikrobiota bei aktiver Erkrankung Mechanismen des angeborenen Immunsystems über Mustererkennungsrezeptoren (pattern recognition receptor; PRR) und in der Folge auch über den Nuklearfaktor kappa B (NF- κ B). Dies hat wiederum eine vermehrte Expression

proinflammatorischer Zytokine wie TNF, IL-1 β , IL-6 und IL-8 zur Folge (26). Anders als bei der PsA lässt sich das T-Zell-Profil bei der CU jedoch nicht klar charakterisieren. Im Vordergrund steht eine atypische T-Helferzellen Typ 2 (Th2)-Immunantwort: Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) produzieren bei einer CU hauptsächlich IL-13 und IL-5; gleichzeitig können aber die normalerweise bei einer regulären Th2-Immunantwort konstant erhöhten Konzentrationen von IL-4 und -5 bei der CU schwanken (26). Die Infiltration von aktivierten Immunzellen in die Lamina Propria der Dickdarmmukosa ist charakteristisch für die CU (5, 28) und führt zu einer Zerstörung der intestinalen Barriere, welche bei der CU vor allem die Epithelzellschicht betrifft (26).

Wirkmechanismus von Tofacitinib in der Behandlung der PsA und CU

Die zentrale Rolle des JAK/STAT-Signalwegs in der Entstehung und Aufrechterhaltung chronisch entzündlicher Erkrankungen legt nahe, dass mittels spezifischer Inhibition von JAK durch Tofacitinib die immunvermittelten Erkrankungsprozesse bei der PsA und der CU beeinflusst und der Zyklus der chronischen Entzündung in den jeweiligen Zielgeweben durchbrochen werden kann (29). Dadurch wird die Bildung proinflammatorischer Zytokine z. B. in Immunzellen (wie T- oder B-Zellen), aber auch in erkrankungsspezifischen Effektorzellen (wie z. B. Keratinozyten, Osteozyten, intestinale Epithelzellen, etc.) herunterreguliert.

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.

Tofacitinib besitzt einen innerhalb der Therapien der PsA und CU neuartigen Wirkmechanismus - die Hemmung der JAK und damit verbundene Inhibition der Signalübertragung durch heterodimere Zytokin-Rezeptoren (7-11). Aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus ist der Einsatz von Tofacitinib bei Patienten möglich, die auf bereits zur Behandlung der aktiven PsA oder mittelschweren bis schweren aktiven CU eingesetzten Wirkstoffe nicht mehr ansprechen oder diese nicht vertragen, was im Rahmen des klinischen Studienprogramms auch gezeigt wurde. Tofacitinib ist somit in der Lage, einen wichtigen Beitrag zur Linderung des therapeutischen Bedarfs in den Indikationen PsA und CU zu leisten.

Zugelassene Wirkstoffe für die Behandlung der aktiven PsA

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zur medikamentösen Therapie der PsA stehen vier pharmakologische und therapeutische Wirkstoffklassen zur Verfügung. Zur symptomatischen Behandlung werden nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Analgetika und Glukokortikoid-Injektionen eingesetzt (30-32). Diese Therapien sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, der aktiven PsA bei

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, lediglich als unterstützende Therapien zu sehen, weshalb im Folgenden nicht näher darauf eingegangen wird.

Wenn eine Symptombehandlung nicht mehr ausreicht, dann kommen DMARD zum Einsatz, wobei man konventionelle synthetische (conventional synthetic; cs) DMARD, biologische (b) DMARD sowie zielgerichtete synthetische (targeted synthetic, ts) DMARD unterscheidet (30, 31). DMARD sollen die progressive Gelenkzerstörung aufhalten und die Krankheitssymptomatik sowie Einschränkungen von Funktionalität und Lebensqualität reduzieren (31). Bei den csDMARD sind derzeit für die Behandlung der aktiven PsA Methotrexat und Leflunomid zugelassen (33, 34). Unter den bDMARD gab es bis vor kurzem nur die TNF-Inhibitoren Adalimumab (Humira[®]) (35), Certolizumab pegol (Cimzia[®]) (36), Etanercept (Enbrel[®]) (37), Infliximab (Remicade[®]) (38) und Golimumab (Simponi[®]) (39). In den letzten Jahren kamen der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab (Stelara[®]) (40), der IL-17-Inhibitor Secukinumab (Cosentyx[®]) (41), der CTLA (zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen)-4-Agonist Abatacept (ORENCIA[®]) (42) sowie das tsDMARD Apremilast (Otezla[®]) (43) hinzu.

Für alle diese Wirkstoffe umfasst die Zulassung auch eine Anwendung bei erwachsenen PsA-Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Die zugrunde liegenden Wirkmechanismen sind in Tabelle 2-3 dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet der aktiven PsA, nach Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorangegangenen DMARD-Therapie

Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
Konventionelle synthetische DMARD		
Methotrexat (Methotrexat medac) Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva ATC-Code: L04AX03	„[...] wird angewendet bei: • schweren Formen von Psoriasis vulgaris, insbesondere des Plaque-Typs, der nicht ausreichend mit herkömmlichen Therapien wie Phototherapie, PUVA und Retinoide zu behandeln ist, sowie bei schwerer psoriatischer Arthritis...“	Methotrexat (MTX) gehört zu den antineoplastischen Antimetaboliten und wirkt als Folsäureantagonist. Es hemmt den Folsäurestoffwechsel aufgrund der Inhibition der Dihydrofolat-Reduktase, welche Folsäure über Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure reduziert und inhibiert damit den für die Biosynthese von Thymidin und Purinen wichtigen C1-Stoffwechsel und somit auch die Biosynthese der DNA (22, 33).
Leflunomid Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva ATC-Code: L04AA13	Ist angezeigt „[...] zur Behandlung von Erwachsenen mit: • aktiver rheumatoider Arthritis • aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).“	Leflunomid zeigt antiproliferative, immunsuppressive und antiphlogistische Eigenschaften (44). A771726, der aktive Metabolit von Leflunomid, hemmt beim Menschen das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH). Die Synthese von Nukleinsäuren wird beeinträchtigt und die Proliferation aktivierter Lymphozyten gehemmt (34, 44).
Biologische DMARD		
<i>TNF-α-Inhibitoren</i>		
Adalimumab (Humira®) Pharmakotherapeutische Gruppe: Tumornekrosefaktor α (TNF- α)-Inhibitoren ATC-Code: L04AB04	„[...] ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.“	Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. 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 einer IC ₅₀ von 0,1–0,2 nM) (35).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
<p>Certolizumab Pegol (Cimzia®)</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Tumornekrosefaktor α (TNF-α)-Inhibitoren ATC-Code: L04AB05</p>	<p>„[...] ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden.“</p>	<p>Certolizumab pegol ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen TNF, das in <i>E. coli</i> exprimiert und mit Polyethylenglycol (PEG) konjugiert wird. Certolizumab pegol verfügt über eine hohe Affinität für humanes TNF und neutralisiert die membranassoziierten und löslichen TNF-Moleküle (36).</p>
<p>Etanercept (Benepali®/Enbrel®/Erelzi®)</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Tumornekrosefaktor α (TNF-α)-Inhibitoren ATC-Code: L04AB01</p>	<p>„[...] Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.“</p>	<p>Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus CHO-Zellen gewonnen wird. Etanercept wirkt als kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächenrezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF. Etanercept kann auch biologische Reaktionen modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinase) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden (37).</p>
<p>Infliximab (Flixabi/Inflectra/Remicade®/Remsima®)</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Tumornekrosefaktor α (TNF-α)-Inhibitoren ATC-Code: L04AB02</p>	<p>„[...] ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. [...] sollte verabreicht werden in Kombination mit Methotrexat oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist.“</p>	<p>Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. Infliximab bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche, als auch an transmembrane Formen von TNF-α, aber nicht an Lymphotoxin-α (TNF-β). Infliximab bildet stabile Komplexe mit menschlichem TNF-α, ein Vorgang, der mit dem Verlust der TNF-α-Bioaktivität einhergeht (38).</p>
<p>Golimumab (Simponi®)</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Tumornekrosefaktor α (TNF-α)-Inhibitoren ATC-Code:</p>	<p>„[...] ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD)</p>	<p>Golimumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird. Golimumab bildet sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF hochaffine, stabile Komplexe und verhindert so die</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
L04AB06	unzureichend gewesen ist. [...]“	Bindung von TNF an die entsprechenden Rezeptoren (39).
<i>Interleukin-Inhibitoren</i>		
Ustekinumab (Stelara®) Pharmakotherapeutische Gruppe: Interleukin-Inhibitoren ATC-Code: L04AC05	„ [...] ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend gewesen ist.“	Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine IL- 12 und IL-23 bindet. Es wird angenommen, dass Ustekinumab durch diese Bindung seine klinischen Wirkungen bei Psoriasis, psoriatischer Arthritis und Morbus Crohn durch Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinpfade entfaltet (40).
Secukinumab (Cosentyx®) Pharmakotherapeutische Gruppe: Interleukin-Inhibitoren ATC-Code: L04AC10	„ [...], allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.“	Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1/κ-Antikörper, der selektiv an das proinflammatorische Zytokin IL-17A bindet und dieses neutralisiert. Es wirkt gezielt auf IL-17A und hemmt dessen Interaktion mit dem IL-17-Rezeptor, der auf verschiedenen Zelltypen einschließlich Keratinozyten exprimiert wird. Dadurch hemmt Secukinumab die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren der Gewebsschädigung (41).
Ixekizumab (Taltz®) Pharmakotherapeutische Gruppe: Interleukin-Inhibitoren ATC-Code: L04AC13	„ [...], allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“	Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG 4-Antikörper, der mit hoher Affinität (<3 pM) und Spezifität an Interleukin 17A (sowohl IL-17A als auch IL-17 A/F) bindet. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen wurden aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten mit der Pathogenese von Psoriasis in Verbindung gebracht. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen stehen auch mit der Pathogenese von Psoriasis-Arthritis in Verbindung. Die Neutralisierung von IL-17A durch Ixekizumab hemmt diese Prozesse. Ixekizumab bindet nicht an die Liganden IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E oder IL-17F (45).
<i>CTLA-4-Agonist</i>		
Abatacept (ORENCIA®) Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive	„ [...] ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf vorangegangene DMARDs einschließlich Methotrexat ansprechen und für die eine zusätzliche	Abatacept ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen CTLA-4, gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen IgG1. Abatacept moduliert selektiv ein wichtiges costimulatorisches Signal, das für die volle Aktivierung der CD28 exprimierenden T-Lymphozyten benötigt

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
Immunsuppressiva ATC-Code: L04AA24	systemische Therapie für psoriatische Hautläsionen nicht notwendig ist.“	wird (Bindung von CD80- und CD86-Molekülen an den CD28-Rezeptor auf den T-Lymphozyten). Abatacept hemmt diesen costimulatorischen Signalweg selektiv, indem es spezifisch an CD80 und CD86 bindet. Auf diese Weise moduliert Abatacept die T-Lymphozyten-abhängige Immunantwort und Entzündung (42).
Zielgerichtete synthetische DMARD		
Apremilast (Otezla®) Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva ATC-Code: L04AA32	„[...] allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“	Apremilast ist ein oraler niedermolekularer Phosphodiesterase 4 (PDE-4)-Inhibitor, der intrazellulär durch Modulation eines Netzwerks pro- und antiinflammatorischer Mediatoren wirkt. PDE-4 ist eine für zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) spezifische und in Entzündungszellen dominante PDE. Durch PDE4-Hemmung werden die intrazellulären cAMP-Spiegel angehoben, wodurch es wiederum durch Modulation der Expression von TNF- α , IL-23, IL-17 und anderen inflammatorischen Zytokinen zur Downregulation der Entzündungsreaktion kommt. cAMP moduliert ferner die Konzentrationen antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10. Es wird angenommen, dass diese pro- und antiinflammatorischen Mediatoren am Krankheitsgeschehen der PsA und Psoriasis beteiligt sind (43).
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; cAMP: Zyklisches Adenosinmonophosphat; CD: Cluster of Differentiation; CHO: Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters; CTLA: Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen; DHODH: Dihydroorotatdehydrogenase; DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ELAM: Endothelial leukocyte adhesion molecule; IC ₅₀ : Mittlere inhibitorische Konzentration; ICAM: Interzelluläres Adhäsionsmolekül; IgG: Immunglobulin G; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; PDE: Phosphodiesterase; PEG: Polyethylenglykol; PsA: Psoriasis-Arthritis; PUVA: Psoralen plus UV-A; Th: T-Helferzellen; TNF: Tumornekrosefaktor; VCAM: Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül.		

Zugelassene Wirkstoffe für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

In Deutschland zugelassene konventionelle Therapien der mittelschweren bis schweren aktiven CU sind: Aminosalizylate, also Wirkstoffe auf Basis der 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) (z. B. Mesalazin, Sulfasalazin oder Olsalazin), topische und systemische Glukokortikoide (z. B. Prednisolon), und nicht-biologische Immunsuppressiva (Thiopurinpräparate wie z. B. Azathioprin) (46). Eine Langzeitanwendung von Glukokortikoiden ist aufgrund des signifikanten Nebenwirkungsprofils und des hohen Abhängigkeitspotenzials nicht zu empfehlen. Die Therapie mit Glukokortikoiden dient nur der Induktionstherapie, bzw. Brückentherapie für eine dauerhafte Immunsuppression, welche in erster Linie mit Thiopurinpräparate angestrebt wird. Bei Versagen oder Unverträglichkeit auf diese konventionelle Therapie sind Biologika (TNF-Inhibitoren und Vedolizumab) die nächste Option bei schwerer bis mittelschwerer CU. Bei Versagen eines Biologikums steht aktuell nur der Wechsel zu einem alternativen TNF-Inhibitor oder Vedolizumab zur Verfügung.

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, welche entweder auf konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, kommen folglich die derzeit in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe aus der Gruppe der Immunsuppressiva (TNF-Inhibitoren und Vedolizumab) in Frage. Die Therapie mit Aminosalizylaten (Mesalazin, Olsalazin und Sulfasalazin) und Glukokortikoiden kommt bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU lediglich unterstützend zum Einsatz. In Tabelle 2-4 sind die Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU nach Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorangegangenen konventionellen Therapie oder eines Biologikums dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren aktiven CU, nach Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber konventioneller Therapie oder eines Biologikums

Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
Biologische Immunsuppressiva		
TNF-α-Inhibitoren		
Infliximab (Remicade®/ Flixabi®/ Inflectra/ Remsima®)	„[...] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.“	Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird. Infliximab bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF- α , aber nicht an Lymphotoxin- α (TNF- β). Infliximab bildet stabile Komplexe mit menschlichem TNF- α , ein Vorgang, der mit dem Verlust der TNF- α -Bioaktivität einhergeht (38).
Pharmakotherapeutische Gruppe: Tumornekrose-faktor α (TNF- α)-Inhibitoren ATC-Code: L04AB02	Adalimumab (Humira®)	„Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.“
Pharmako-therapeutische Gruppe: Tumornekrose-faktor α (TNF- α)-Inhibitoren ATC-Code: L04AB04	Golimumab (Simponi®)	Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. 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) (35).
Pharmakotherapeutische Gruppe: Tumornekrose-faktor α (TNF- α)-Inhibitoren ATC-Code: L04AB06	„[...] ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.“	Golimumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird. Golimumab bildet sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF stabile Komplexe und verhindert so die Bindung von TNF an die entsprechenden Rezeptoren. Die Bindung von humanem TNF durch Golimumab neutralisiert die TNF-induzierte Zelloberflächenexpression der Adhäsionsmoleküle E-Selektin, VCAM-1 und ICAM-1 durch humane Endothelzellen. In vitro hemmt Golimumab außerdem die TNF-induzierte Freisetzung von IL-6, IL-8 und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung im Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
		Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierendem Faktor (GM-CSF) durch humane Endothelzellen (39).
α4β7-Integrin-Antagonist		
Vedolizumab (Entyvio®) Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva ATC-Code: L04AA33	„[...] ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.“	Vedolizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, produziert in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), bindet an das humane α 4 β 7-Integrin, welches bevorzugt auf in die Darmwand eindringenden T-Helfer-Lymphozyten exprimiert wird. Durch die Bindung an α 4 β 7 auf bestimmten Lymphozyten hemmt Vedolizumab die Adhäsion dieser Zellen an mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MAdCAM-1), aber nicht an das VCAM-1. MAdCAM-1 wird hauptsächlich von den Darm-Endothelzellen exprimiert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Einwanderung von T-Lymphozyten in Gewebe im Magen-Darm-Trakt (47).
6-MP: 6-Mercaptopurin; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; AZA: Azathioprin; CHO: Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ELAM: Endothelial leukocyte adhesion molecule; GM-CSF: Koloniestimulierender Faktor; IC50: Mittlere inhibitorische Konzentration; ICAM: Interzelluläres Adhäsionsmolekül; IgG: Immunglobulin G; IL: Interleukin; MAdCAM-1: Mucosal addressin cellular adhesion molecule-1; SH: Thiol; TNF: Tumornekrosefaktor; VCAM: Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül.		

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tofacitinib wurde unter dem Handelsnamen XELJANZ® erstmals am 6.11.2012 in den USA zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen zugelassen (48). Die europäische Zulassung in dieser Indikation wurde am 22.03.2017 erteilt (49).

Am 27.07.2017 wurde bei der European Medicines Agency (EMA) eine Erweiterung der Zulassung von Tofacitinib für die Indikation CU und am 23.08.2017 für die Indikation Psoriasis-Arthritis (PsA) beantragt. Gleichzeitig mit der Indikation CU wurde die Zulassung für die Dosierungsstärke zu 10 mg beantragt.

Am 26.04.2018 wurde durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) der EMA eine positive Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Tofacitinib für die Indikation PsA ausgesprochen (50). Die europäische Zulassung erfolgte am 25.06.2018. Für die Indikation CU sowie für die Dosierungsstärke 10 mg wurde vom CHMP am 31.05.2018 eine positive Bewertung erteilt und ein signifikanter klinischer Nutzen gegenüber bestehenden Therapien aufgrund des wichtigen Beitrages für die Patientenversorgung bestätigt (51). Die europäische Zulassung für die CU erfolgte am 31.07.2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
“ Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	nein	25. Juni 2018	A
“ Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).“	nein	31. Juli 2018	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. DMARD:Krankheitsmodifizierende Antirheumatika; MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis			

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

Die Angaben in Tabelle 2-5 sind dem Wortlaut der Fachinformation von Tofacitinib entnommen (52).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Tofacitinib 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 Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).“	22. März 2017
MTX: Methotrexat; RA: Rheumatoide Arthritis	

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

Die Angaben in Tabelle 2-6 sind dem Wortlaut der Fachinformation für Tofacitinib entnommen (52).

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 Beschreibung der allgemeinen Angaben zum Arzneimittel Tofacitinib und weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Wirkstoffe wurden relevante Quellen, Fachinformationen und Leitlinien per Freihandsuche identifiziert. Darüber hinaus wurden die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe für die vorliegenden Anwendungsgebiete mithilfe einer orientierenden Recherche in der Datenbank DIMDI und einer Freihandsuche in MEDLINE und dem Internetportal der EMA identifiziert.

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. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2008;26(1):127-32. Epub 2008/01/10.
2. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023-38. Epub 2014/01/15.
3. Colbert RA, Ward MM. JAK Inhibitors Taking on Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1582-4.
4. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res.* 2013;76:1-8. Epub 2013/07/06.
5. Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. *JAKSTAT.* 2013;2(4):e25530. Epub 2014/01/15.
6. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.
7. Russell SM, Johnston JA, Noguchi M, Kawamura M, Bacon CM, Friedmann M, et al. Interaction of IL-2R beta and gamma c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID. *Science.* 1994;266(5187):1042-5. Epub 1994/11/11.
8. Thomis DC, Berg LJ. Peripheral expression of Jak3 is required to maintain T lymphocyte function. *Journal of Experimental Medicine.* 1997;185(2):197-206. Epub 1997/01/20.
9. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1650-3. Epub 2005/09/06.
10. Pfizer Ltd. XELJANZ (Tofacitinib), 2.5 Clinical Overview - ulcerative colitis. 2017.
11. Pfizer Ltd. XELJANZ (Tofacitinib), 2.5 Clinical Overview - psoriatic arthritis. 2017.
12. National Institutes of Health (NIH). PubChem Open chemistry database- Tofacitinib Citrate. 2018. Verfügbar unter:
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tasocitinib_citrate#section=Top.
[Zugriff am: 15.06.2018]
13. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 8):1281-3. Epub 2004/03/17.
14. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-87.
15. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-70. Epub 2017/03/09.
16. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2004;202:96-105.
17. O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, Stephenson SE, Ward AC. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol.* 2007;44(10):2497-506.

18. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):35-45.
19. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1069-76.
20. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):214.
21. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus.* 2008;24(1):E3.
22. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2011;9(s2):S1-S95.
23. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest.* 2000;106(12):1481-8. Epub 2000/12/20.
24. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis.* 2012;2012:176298. Epub 2012/12/05.
25. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310(3):G155-62. Epub 2015/11/27.
26. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* 2006;3(7):390-407. Epub 2006/07/05.
27. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015;47(9):979-86.
28. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448:427.
29. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367(7):616-24. Epub 2012/08/17.
30. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060-71. Epub 2016/01/11.
31. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510. Epub 2015/12/09.
32. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):4-12. Epub 2011/09/29.
33. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 07.06.2018]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Leflon 10 mg/20 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 15.06.2018]
35. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 15.06.2018]
36. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 07.06.2018]
37. Pfizer Ltd. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 07.06.2018]
38. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 07.06.2018]
39. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand: März 2018. 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 07.06.2018]
40. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung; STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2017. 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 07.06.2018]
41. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 21.06.2018]
42. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA. Fachinformation ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Juli 2017. 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 07.06.2018]
43. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® Filmtabletten. Stand: Dezember 2017. 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 15.06.2018]
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid. 2008. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-612/2008-05-15-AMR4-Leflunomid_TrG.pdf. [Zugriff
45. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: April 2018. 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff
46. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. Journal of Crohn's & colitis. 2017;11(7):769-84. Epub 2017/05/18.
47. Takeda GmbH. Fachinformation ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2018. 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 07.06.2018]
48. FDA FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Approval Letter for the use of Xeljanz (Tofacitinib) for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis. 2012. Verfügbar unter:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214orig1s000approv.pdf. [Zugriff
49. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Xeljanz (Tofacitinib) - Procedure No. EMEA/H/C/004214/0000. 2017.
50. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/366645/2018, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Summary of opinion - XELJANZ - ulcerative colitis. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/004214/WC500249887.pdf. [Zugriff am: 31.05.2018]
51. European Medicines Agency (EMA). EMA/414633/2018; Assessment report Xeljanz - Variation: Ulcerative colitis. Procedure No EMEA/H/C/004214/X/0005/G. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004214/WC500254119.pdf. [Zugriff am: 16.08.2018]
52. Pfizer Ltd. Fachinformation Tofacitinib - XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2018. 2018.