Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.01.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
2 Modul 2 – allgemeine Informationen **7**
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 20
2.4 Referenzliste für Modul 2 20

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 8
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der RA 14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 19
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: JAK-STAT-Signalweg 9
Abbildung 2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg 10
Abbildung 3: Upadacitinib ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor 12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MP	6-Mercaptopurin
ACR	American College of Rheumatology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bDMARD	biologisches DMARD (biological DMARD)
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20) (cluster of differentiation 20)
CD28	CD28-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 28) (cluster of differentiation 28)
CD80	CD80-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 80) (cluster of differentiation 80)
CD86	CD86-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 86) (cluster of differentiation 86)
COX-2	Cyclooxygenase-2
csDMARD	konventionelles synthetisches DMARD (conventional synthetic DMARD)
CTLA-4	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPO	Erythropoetin
EULAR	European League Against Rheumatism
Fab	Antigen bindender Bereich eines Antikörpers (fragment antigen binding)

Abkürzung	**Bedeutung**
Fc	konstanter Bereich eines Antikörpers (fragment crystallizable)
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)
IC_{50}	mittlere inhibitorische Konzentration (half maximal inhibitory concentration)
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL-1RI	Interleukin-1 Typ-I-Rezeptor
IgG	Immunglobulin G
JAK	Januskinase
LDA	niedrige Krankheitsaktivität (low disease activity)
mg	Milligramm
mIL-6R	membrangebundener IL-6-Rezeptor
MTX	Methotrexat
NK-Zelle	natürliche Killerzelle
nM	Nanomol
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
P	Phosphat
PZN	Pharmazentralnummer
RA	rheumatoide Arthritis
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
SCID	schwerer kombinierter Immundefekt (severe combined immunodeficiency)
SH	Thiol
sIL-6R	löslicher IL-6-Rezeptor (soluble IL-6 receptor)
STAT	Transkriptionsfaktor (signal transducers and activators of transcription)
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thrombopoetin

Abkürzung	**Bedeutung**
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisches DMARD (targeted synthetic DMARD)
TYK	Tyrosinkinase

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:	**Upadacitinib**
Handelsname:	**RINVOQ®**
ATC-Code:	**L04AA44**

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)[a]	**Zulassungsnummer[a]**	**Wirkstärke**	**Packungsgröße**
	EU/1/19/1404/001	15 mg	28 (4 x 7) Retardtabletten in Blisterverpackung
	EU/1/19/1404/003	15 mg	84 (3 x 28) Retardtabletten in Blisterverpackung
	EU/1/19/1404/005	15 mg	98 (14 x 7) Retardtabletten in Blisterverpackung
15620317	EU/1/19/1404/002	15 mg	30 Retardtabletten in Flasche
15620369	EU/1/19/1404/004	15 mg	90 (3 x 30) Retardtabletten in Flasche
a: Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht (1)			

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.

Upadacitinib ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (1).

Die RA ist eine systemische chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, deren primäre Manifestation eine anhaltende Polyarthritis der synovialen Gelenke darstellt. Diese kann zu irreversiblen Knochenerosionen und Deformationen führen, was bei fehlender oder unzureichender Behandlung mit einer fortschreitenden Abnahme der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie nachlassender Alltagsbewältigung und Lebensqualität einhergeht. Dieser Prozess kann bis hin zum Verlust der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit führen. Für die Therapie der RA stehen inzwischen verschiedene Optionen zur Verfügung, die es auf der Basis einer früheren und effektiveren Diagnostik ermöglichen, die Behandlung gemäß leitlinienkonformen Therapiealgorithmen auf zunehmend strengere Remissionsziele auszurichten (Treat-to-Target-Prinzip) (2). Ein maßgeblicher Anteil dieser positiven Entwicklung geht auf ein zunehmendes Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge in der RA zurück. Besonders neu gewonnene Erkenntnisse zu relevanten zellulären Signalwegen und daran beteiligten Zytokinen bzw. Wachstumsfaktoren sind für die Erforschung gezielterer Therapien von Bedeutung (3).

Die Bedeutung des JAK-STAT-Signalwegs für die Ätiologie der RA

Im Mittelpunkt chronisch-entzündlicher Erkrankungen stehen proinflammatorische Zytokine, die durch Überexpression das Entzündungsgeschehen vorantreiben. Eine Vielzahl dieser Zytokine nutzen für die intrazelluläre Informationsweitergabe den Januskinase (JAK)-signal-transducers-and-activators-of-transcription (STAT)-Signalweg, der eine zentrale Rolle bei der Regulierung und Aufrechterhaltung grundlegender biologischer Prozesse, einschließlich Immunreaktionen, Zellproliferation und –differenzierung sowie Apoptose und Hämatopoese, einnimmt (4, 5).

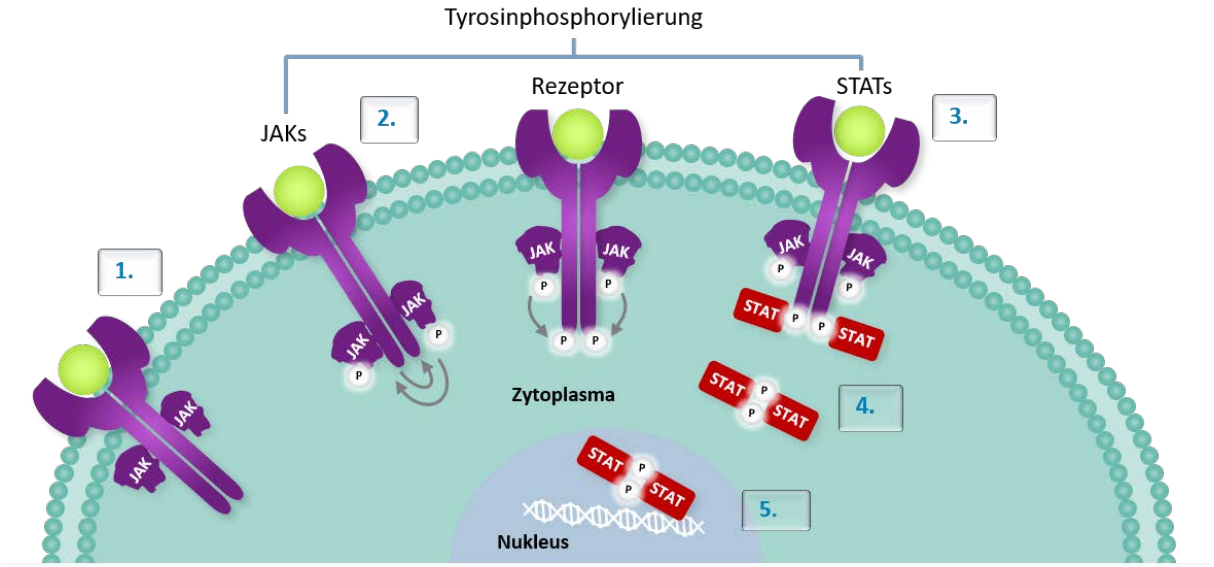

Abbildung 1: JAK-STAT-Signalweg
Die Schritte 1. bis 5. werden im untenstehenden Text erläutert.
JAK: Januskinase; P: Phosphat; STAT: Transkriptionsfaktor
Quelle: Modifiziert nach (6-10)

Zur Familie der JAKs zählen die vier Tyrosinkinasen (TYKs) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, die im JAK-STAT-Signalweg mit insgesamt sieben bekannten Mitgliedern der STAT-Familie (STAT1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 6) interagieren (11-13). Eingeleitet wird die Signalübertragung mit der Bindung eines extrazellulären Liganden, in der Regel eines Zytokins oder Wachstumsfaktors, an eine Einheit eines transmembranen Typ-I- oder Typ-II-Zytokinrezeptors [1], woraufhin es zur Dimerisierung zweier Rezeptoruntereinheiten kommt. Die Rezeptordimerisierung bringt zwei rezeptorassoziierte JAKs in direkte räumliche Nähe, sodass diese über Auto- und Transphosphorylierung zunächst sich selbst und in der Folge exponierte Tyrosinreste des Rezeptors phosphorylieren können [2]. Dieser Vorgang aktiviert eine Bindungsstelle am Rezeptor, die die Rekrutierung und Bindung von STAT-Proteinen erlaubt. Innerhalb des hieraus entstehenden Komplexes aus Rezeptoreinheiten mit aktivierten JAKs und gebundenen STAT-Proteinen katalysieren die JAKs die Tyrosin-Phosphorylierung der STAT-Proteine [3], die anschließend vom Zytokinrezeptor dissoziieren und durch Dimerisierung in ein aktive Form übergehen [4] (Abbildung 1). Nur in dieser aktivierten Form ist den STAT-

Proteinen die Translokation in den Zellkern möglich [5], wo sie an ausgewählte Abschnitte der Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid, DNA) binden und so die Expression der betreffenden Genabschnitte regulieren können (4, 10, 14). Entsprechend kann die gezielte Inhibierung der JAKs zu einer Unterbrechung der intrazellulären Phosphorylierungskaskade und damit zu einer Unterbrechung der Weiterleitung ausgewählter zellulärer Signale genutzt werden. Durch die fehlende Autophosphorylierung der JAKs und Tyrosin-Phosphorylierung des Rezeptors werden STAT-Moleküle nicht aktiviert und die Expression der betreffenden Gene unterbleibt (13).

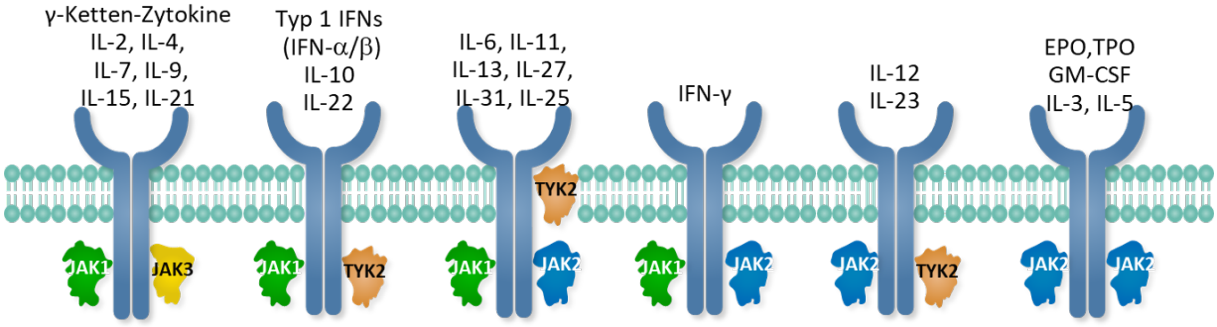

Abbildung 2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg
EPO: Erythropoetin; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; TPO: Thrombopoetin; TYK: Tyrosinkinase
Quelle: Modifiziert nach (4, 7, 13, 15-19)

Viele Zytokine vermitteln Signale über den JAK-STAT-Signalweg; darunter sind auch solche, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese der RA einnehmen (Abbildung 2). Die Differenzierung der durch den JAK-STAT-Signalweg regulierten biologischen Prozesse erfolgt u. a. durch die Zusammenarbeit verschiedener JAK-Homo- und Heterodimere bei der Signalübertragung. Selektive JAK-Inhibitoren können somit gezielt biologische Prozesse beeinflussen. Für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Entzündungsreaktionen sind beispielsweise JAK1-abhängige Interleukin (IL)- und Interferon (IFN)-Signalkaskaden notwendig, welche über ein komplexes Signalnetzwerk eine Vielzahl an Zelltypen des Immunsystems und immunmodulatorischen Prozessen regulieren. Zu diesen von zytoplasmatischen JAK1-Signalen abhängigen Prozessen gehört u. a. die entzündungsbedingte Akute-Phase-Reaktion und die Aktivierung und funktionale Regulation von Synoviozyten und Osteoklasten bzw. der Knochenresorption (13, 20, 21). Einen besonders hohen Stellenwert für die Regulation von pro- und antiinflammatorischen Prozessen und für den Knochenstoffwechsel besitzt das Zytokin IL-6. In Serum und Synovia von Patienten mit RA ist IL-6 in deutlich erhöhter Konzentration vorhanden, die überdies mit der Krankheitsaktivität korreliert. IL-6 wird mit Synovitis, Gelenkschäden und einer Vielzahl anderer systemischer Manifestationen der RA in Verbindung gebracht, wie auch darüber hinaus mit der Aufrechterhaltung der chronischen Autoimmunreaktion (22). Die besondere Bedeutung und Komplexität des IL-6-Signalwegs wird auch durch die Signalübertragung durch zwei getrennte Prozesse (trans- bzw. klassisches IL-6-Signaling) deutlich. Hierbei wirken IL-6-Signale, die durch den klassischen Signalweg über membranständige Rezeptoren weitergeleitet werden,

entzündungshemmend, wohingegen neuste Daten zum sogenannten trans-Signaling mittels löslicher IL-6-Rezeptoren eine entzündungsfördernde Wirkung dieser intrazellulär von JAK1 abhängigen Signale belegen (23).

Neben den genannten, u. a. für die Regulation von entzündlichen Vorgängen verantwortlichen Prozesse der Signaltransduktion mit JAK1-Beteiligung, werden insbesondere für die hämatopoetische Regulation wichtige Signale von Wachstumsfaktoren (wie Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor [granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF], Erythropoetin [EPO], Thrombopoetin [TPO]) Wachstumshormonen, aber auch dem Peptidhormon Leptin u. v. m. durch JAK2/JAK2-Homodimere weitergeleitet. Darüber hinaus werden für die Regulation von immunkompetenten Zellen bedeutsame Signale ausgehend von IL-12 oder IL-23, etwa für die T-Zelldifferenzierung sowie weitere lymphozytäre Funktionen, durch JAK2 und TYK2 vermittelt (21, 24). JAK3 wiederum, im Gegensatz zu den übrigen Vertretern der Kinasefamilie vornehmlich in hämatopoetischen Zellen exprimiert, steht im JAK-STAT-Signalweg spezifisch mit der gamma-Kette-Untereinheit bestimmter IL-Rezeptoren in Verbindung, über die es zur Regulierung von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), T-Zellen und B-Zellen kommt (21, 24). Eine mutationsbedingte JAK3-Defizienz kann in Menschen Ursache für einen schweren kombinierten Immundefekt (severe combined immunodeficiency, SCID) sein (4).

Upadacitinib als selektiver und reversibler JAK-Inhibitor

Upadacitinib (ABT-494) ist ein synthetischer niedermolekularer Adenosintriphosphat-(ATP)-kompetitiver Inhibitor. Ziel der Entwicklung war ein optimiertes Nutzen-Risikoprofil, um eine hohe klinische Wirksamkeit durch eine gezielte Hemmung von Entzündungssignalen mit gleichzeitig geringen Effekten auf die Hämatopoese sowie Immunüberwachung und Lymphozytenfunktion zu erreichen (25, 26). Dabei stellte aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der aktiven Zentren der unterschiedlichen JAKs gerade das Erreichen einer Selektivität beim Design eines entsprechenden Inhibitors eine große Herausforderung dar (Abbildung 3) (26, 27). In humanzellbasierten Assays inhibiert Upadacitinib bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden (1).

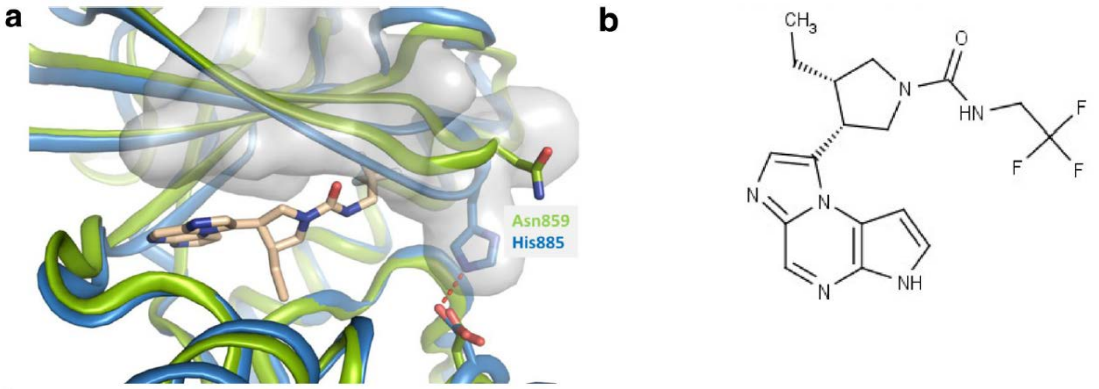

Abbildung 3: Upadacitinib ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor
a) Modell des aktiven Zentrums von JAK1 (blau) mit gebundenem Upadacitinib, im Vergleich zur analogen Bindetasche von JAK2 (grün). b) Chemische Strukturformel von Upadacitinib.
Quelle: Modifiziert nach (26)

Mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) von 14 nM bezüglich JAK1-Inhibierung zeigte sich Upadacitinib über 40-fach potenter im Vergleich zu JAK2 (IC_{50} = 593 nM) und jeweils deutlich über 100-fach potenter im Vergleich zu JAK3- und TYK2-Inhibierung. Darüber hinaus ist Upadacitinib inaktiv gegenüber einem Spektrum von mehr als 70 Kinasen. Die Selektivität gegenüber anderen JAKs spiegelte sich in physiologisch relevanten Experimenten zur STAT-Phosphorylierung wider. Hierbei zeigte sich, dass eine durch JAK1-katalysierte STAT3-Phosphorylierung (induziert durch IL-6, IL-2, Oncostatin-M und Interferon-γ [IFNγ]) im Vergleich zu einer JAK2-abhängigen STAT5-Phosphorylierung (induziert durch Erythropoetin) durch Upadacitinib 60-fach stärker gehemmt wurde. Diese Ergebnisse deckten sich auch mit Beobachtungen anhand eines Rattenmodells mit adjuvansinduzierter Arthritis, denen zufolge durch den Pan-JAK-Inhibitor Tofacitinib die Bildung von Retikulozyten (undifferenzierte Vorläuferzellen von Erythrozyten) sehr viel stärker gehemmt wurde als durch Upadacitinib. Hierfür verantwortlich ist möglicherweise die erhöhte Selektivität des Inhibitors bezüglich JAK1 gegenüber JAK2 (26).

In den verschiedenen präklinischen Modellen der RA konnte neben der Abwesenheit von negativen hämatologischen Effekten und ungewollten Auswirkungen auf die humorale Immunität ebenfalls ein bedeutender antiinflammatorischer sowie ein schützender Effekt auf Knorpel und Knochen nachgewiesen werden (26). In klinischen Studien bewirkte die selektive JAK-Inhibierung durch Upadacitinib in Patienten mit RA eine schnelle Linderung von Symptomen in betroffenen Gelenken sowie eine deutliche Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (28, 29).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die

das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) von 2018, die europäische Leitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2016 sowie die US-amerikanischen Behandlungsempfehlungen des American College of Rheumatology (ACR) von 2015 empfehlen eine Behandlung aller an RA erkrankten Patienten mit DMARDs unmittelbar nach der initialen Diagnosestellung. Eine frühzeitige Behandlung mit DMARDs reduziert nicht nur die Krankheitssymptome, sondern kann auch einem Fortschreiten der Erkrankung Einhalt gebieten. Ziel der Therapie ist dabei grundsätzlich das schnelle Erreichen einer Krankheitsremission bzw. einer niedrigen Krankheitsaktivität (low disease activity, LDA), gemäß der Treat-to-Target-Strategie (2, 30, 31).

Die Auswahl des konkreten DMARD wird u. a. durch den Schweregrad der Erkrankung und die Krankheitsaktivität, Komorbidität, die Vorbehandlung sowie Patientenpräferenzen bestimmt. Es werden derzeit grundsätzlich zwei Klassen von Wirkstoffen unterschieden: die synthetischen DMARDs und die Biologika (biological DMARD, bDMARD). Die Klasse der synthetischen DMARDs wird noch in die konventionellen synthetischen DMARDs (conventional synthetic DMARDs, csDMARDs) und die neuen zielgerichteten synthetischen DMARDs (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs) aufgeteilt (2).

Die Behandlungsleitlinien empfehlen einen Therapiealgorithmus beginnend mit einem csDMARD. Mittel der ersten Wahl ist MTX aufgrund der aktuell verfügbaren Evidenz. Bei bekannter MTX-Unverträglichkeit stellen andere csDMARDs (z. B. Leflunomid oder Sulfasalazin) eine Alternative für die initiale Therapie dar. Nach Versagen (Nichterreichen von LDA oder Remission) sollten csDMARDs auch in Kombination verabreicht werden. Bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren und/oder einer hohen Krankheitsaktivität bzw. nach Versagen der vorangegangenen Kombinationstherapie aus mindestens zwei csDMARDs, sollte auf eine Kombinationstherapie mit csDMARD und bDMARD oder tsDMARD eskaliert werden. Ein Einsatz von bDMARDs und tsDMARDs in Monotherapie ist angezeigt, wenn eine csDMARDs-Therapie z. B. aufgrund von Unverträglichkeit nicht geeignet erscheint. Ein erneuter Therapiewechsel nach Versagen der vorherigen Substanz (bDMARD oder tsDMARD evtl. in Kombination) sollte wenn möglich auch einen Wechsel des Wirkmechanismus beinhalten. Dieser Wechsel des Wirkmechanismus ist, nachdem auch eine zweite Substanz mit demselben Wirkprinzip zu einem unzureichenden Ansprechen geführt hat, nach den Empfehlungen der Leitlinie der Fachgesellschaften zwingend vorzunehmen. Wegen fehlender Evidenz sprechen die Leitlinien keine weiteren Empfehlungen für solche Patienten aus, die mehrfach auf bDMARDs versagt haben (2, 30).

Zur Behandlung der RA stehen in Deutschland zahlreiche wirksame Substanzen u. a. aus den verschiedenen DMARD-Klassen zur Verfügung. Tabelle 2-3 gibt hierzu einen Überblick, mit einer kurzen Beschreibung des jeweiligen Anwendungsgebiets und des Wirkmechanismus.

Unterstützend zu einer DMARD-Therapie können auch eine Reihe rein symptomatischer Therapien eingesetzt werden. Diese Arzneimittel finden vor allem in der frühen Phase der

Erkrankung Anwendung, um die Zeit bis zum Wirkeintritt der DMARDs zu überbrücken. Die eingesetzten Wirkstoffe zählen zur Klasse der nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder der Klasse der Glukokortikoide (siehe Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der RA

Wirkstoff	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
Nicht steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika			
Diclofenac (32) *(Voltaren®)*	M01AB05	Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen	• Hemmung der Prostaglandinsynthese
Ibuprofen (33) *(Dolgit®)*	M01AE01	Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäure-Derivate	• Hemmung der Prostaglandinsynthese
Celecoxib (34) *(Celebrex®)*	M01AH01	Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Coxibe	• Selektive Hemmung der COX-2
Etoricoxib (35) *(Arcoxia®)*	M01AH05	Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Coxibe	• Selektive Hemmung der COX-2
Parecoxib (36) *(Dynastat®)*	M01AH04	Antiinflammatorische und antirheumatische Arzneimittel, Coxibe	• Selektive Hemmung der COX-2
Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide)			
Methylprednisolon (37) *(Urbason®)*	H02AB04	Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, Glukokortikoid	• Dosisabhängige Beeinflussung des Stoffwechsels fast aller Gewebe • In höheren Dosen rasch antiphlogistische (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögerte immunsuppressive Wirkung; hierbei werden die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen (z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen) gehemmt
Prednisolon (38) *(Decortin H®)*	H02AB06	Glukokortikoid	
Konventionelle Basistherapeutika (csDMARDs)			
Sulfasalazin (39) *(Azulfidine RA®)*	M01CX01	Spezifische Antirheumatika	• Klinische Wirkung wird mit antibakteriellen Effekten, der entzündungshemmenden Wirkung sowie der Abschwächung der Immunreaktion in Verbindung gebracht

Wirkstoff	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
Hydroxy-chloroquinsulfat (40) *(Quensyl®)*	P01BA02	Malariamittel/ Aminochinoline	• Modifiziert bei Langzeitbehandlung den Krankheitsverlauf bis hin zu einer Remission • Antirheumatische Wirkung, die über eine immunsuppressive Wirkung, z. B. durch Hemmung von Komplement- und Antigen-Antikörper-Reaktion, entsteht
Penicillamin (41) *(Metalcaptase®)*	M01CC01	Spezifische Antirheumatika	• Chelatbildner; modifiziert bei Langzeitbehandlung den Krankheitsverlauf bis hin zu einer Remission • Vermutet wird ein immunsuppressiver Effekt (Reduzierung der T-Lymphozyten im Synovialgewebe)
Immunsuppressiva/Zytostatika			
Methotrexat (MTX) (42) *(Lantarel®)*	M01CX01	Spezifische Antirheumatika	• Folsäureanalogon; hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolatreduktase und inhibiert die DNA- und RNA-Synthese
Leflunomid (43) *(Arava®)*	L04AA13	Selektive Immunsuppressiva	• Hemmung der Dihydroorotatdehydrogenase durch den aktiven Metaboliten A771726
Azathioprin (44) *(Zytrim®)*	L04AX01	Sonstige Immunsuppressiva	• Postuliert werden die folgenden Wirkmechanismen: a) Freigesetztes 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit b) Mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung c) Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und in Folge Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten) d) Störung der DNA-Replikation durch Einbau der Purin-Thioanaloga in die DNA
Ciclosporin (45) *(Deximune®)*	L04AD01	Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren	• Vermutet wird eine Hemmung der Entwicklung zellvermittelter Reaktionen, einschließlich T-zellabhängiger Antikörperbildung • Wirkt spezifisch sowie reversibel auf Lymphozyten
Zielgerichtete synthetische Therapeutika (tsDMARDs)			

Wirkstoff	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
Tofacitinib (46) *(Xeljanz®)*	L04AA29	Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva	• Potenter, selektiver JAK-Inhibitor, der in Enzym-Assays JAK1, JAK2, JAK3 sowie in geringerem Maße TYK2 hemmt • Modulation des JAK-STAT-Signalwegs durch eine temporäre Blockade der ATP-Bindungstasche der JAK-Proteine, wodurch diese daran gehindert werden, andere JAKs, die intrazelluläre Domäne des Rezeptors oder STATs zu phosphorylieren
Baricitinib (47) *(Olumiant®)*	L04AA37	Selektive Immunsuppressiva	• Selektiver und reversibler Inhibitor von JAK1 und JAK2 • Modulation des JAK-STAT-Signalwegs durch eine temporäre Blockade der ATP-Bindungstasche der JAK-Proteine, wodurch diese daran gehindert werden, andere JAKs, die intrazelluläre Domäne des Rezeptors oder STATs zu phosphorylieren
Biologische Basistherapeutika (bDMARDs)			
TNF-α-Inhibitoren			
Infliximab (48) *(Remicade®)*	L04AB02	Immunsuppressiva, TNF-α-Inhibitoren	• Chimärer, human-muriner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF, aber nicht an Lymphotoxin-α, bindet
Etanercept (49) *(Enbrel®)*	L04AB01	Immunsuppressiva, TNF-α-Inhibitoren	• Humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein; kompetitive Inhibition der Bindung von TNF an seine Zelloberflächenrezeptoren; hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF
Adalimumab (50) *(Humira®)*	L04AB04	Immunsuppressiva, TNF-α-Inhibitoren	• Rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper; bindet spezifisch an TNF und neutralisiert die biologische Funktion, indem er die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert
Certolizumab Pegol (51) *(Cimzia®)*	L04AB05	Immunsuppressiva, TNF-α-Inhibitoren	• Rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab-Fragment gegen TNF; neutralisiert selektiv TNF, neutralisiert jedoch nicht Lymphotoxin-α
Golimumab (52) *(Simponi®)*	L04AB06	Immunsuppressiva, TNF-α-Inhibitoren	• Humaner monoklonaler IgG1-Antikörper; bildet sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF hochaffine, stabile Komplexe und verhindert so die

Wirkstoff	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
			Bindung von TNF an die entsprechenden Rezeptoren
Blockade der T-Zell-Kostimulation			
Abatacept (53) *(Orencia®)*	L04AA24	Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva	• Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen CTLA-4 gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen IgG1; moduliert selektiv ein kostimulatorisches Signal, das für die volle Aktivierung der CD28-exprimierenden T-Lymphozyten benötigt wird, und verringert die antigenspezifische Produktion von TNF, IFNγ und IL-2 durch T-Lymphozyten
B-Zell-Depletion			
Rituximab (54) *(MabThera®)*	L01XC02	Antineoplastische Substanzen, Monoklonale Antikörper	• Bindet spezifisch an das Transmembranantigen CD20. Das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln; mögliche Mechanismen dieser effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine komplementabhängige Zytotoxizität, eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität • Bindung des CD20-Antigens auf B-Lymphozyten löst einen durch Apoptose vermittelten Zelltod aus
Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten			
Anakinra (55) *(Kineret®)*	L04AC03	Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren	• IL-1-Blocker; neutralisiert die biologische Aktivität der Zytokine IL-1α und IL-1β, indem er kompetitiv deren Bindung an den IL-1RI hemmt
Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten			
Tocilizumab (56) *(RoActemra®)*	L04AC07	Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren	• IL-6-Rezeptor-Antagonist; bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R) und inhibiert die sIL-6R und mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion
Sarilumab (57) *(Kevzara®)*	L04AC14	Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren	• IL-6-Rezeptor-Antagonist; bindet spezifisch sowohl an sIL-6R als auch an mIL-6R und inhibiert die IL-6-vermittelte Signaltransduktion

Wirkstoff	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
6-MP: 6-Mercaptopurin; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ATP: Adenosintriphosphat; bDMARD: biologisches DMARD; CD20: CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20); COX-2: Cyclooxigenase-2; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; CTLA-4: zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DNA: Desoxyribonukleinsäure; Fab: Antigen bindender Bereich eines Antikörpers; Fc: konstanter Bereich eines Antikörpers; IgG: Immunglobulin G; IL: Interleukin; IL-1RI: Interleukin-1 Typ-I-Rezeptor; INFγ: Interferon-γ; JAK: Januskinase; mIL-6R: membrangebundener IL-6-Rezeptor; MTX: Methotrexat; RNA: Ribonukleinsäure; SH: Thiol; sIL-6R: löslicher IL-6-Rezeptor; STAT: Transkriptionsfaktor; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD			

Bewertung der aktuellen Therapieoptionen

Die Gruppe der csDMARDs umfasst eine Reihe von synthetischen Wirkstoffen mit unspezifischer immunsuppressiver und/oder antiinflammatorischer Wirkung. Sie werden als Basistherapie eingesetzt. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den bDMARDs um zielgerichtete Therapien, die entweder Zytokine oder Zytokinrezeptoren blockieren, die eine zentrale Rolle für die Pathogenese der RA spielen oder spezifisch gegen T- oder B-Zellen wirksam sind. Die bDMARDs kommen zum Einsatz, wenn mit csDMARDs keine ausreichende Krankheitskontrolle mehr erreicht werden kann. Fünf der derzeit verfügbaren bDMARDs sind Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab. Des Weiteren stehen mit Anakinra ein IL-1-Rezeptor-Antagonist sowie mit Tocilizumab und Sarilumab IL-6-Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung. Daneben sind die zellspezifischen Wirkstoffe Rituximab (gegen B-Zellen) und Abatacept (gegen T-Zellen) zur Behandlung der RA zugelassen. Während der Antikörper Rituximab über die Bindung an das Oberflächenantigen CD20 eine Depletion von B-Zellen bewirkt, führt das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen-4 (CTLA-4)-Fusionsmolekül Abatacept über eine Bindung an CD80 und CD86 auf Antigen präsentierenden Zellen zu einer Hemmung der T-Zell-Aktivierung.

Die derzeitig einzigen Vertreter der Klasse der tsDMARDs Upadacitinib, Baricitinib und Tofacitinib greifen hingegen als selektive Inhibitoren der JAK-Familie in den intrazellulären JAK-STAT-Signalweg ein, der an der Weiterleitung von Signalen verschiedenster Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt ist. Bei den vorliegenden JAK-Inhibitoren handelt es sich um niedermolekulare synthetische Wirkstoffe. Im Kontext des Therapiealgorithmus sind diese Substanzen den bDMARDs gleichgestellt. Konkret bedeutet dies, dass JAK-Inhibitoren analog zu bDMARDs zur Eskalation der Therapie empfohlen werden, falls durch die Behandlung mit csDMARDs die festgelegten Therapieziele nicht erreicht werden können (2). Bislang sind in Deutschland außer Upadacitinib mit Baricitinib und Tofacitinib seit Anfang 2017 noch zwei weitere orale JAK-Inhibitoren zur Behandlung der RA zugelassen. Alle drei Wirkstoffe bieten im Vergleich zu den bislang verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen in dieser Indikation einen neuartigen Therapieansatz basierend auf dem intrazellulären zielgerichteten Wirkprinzip. Allerdings bestehen zwischen den Wirkstoffen deutliche Unterschiede in ihrer Selektivität für bestimmte JAK-Moleküle. Tofacitinib ist ein Pan-JAK-Inhibitor, der in Enzym-Assays alle vier JAK-Proteine in unterschiedlicher Abstufung hemmt, während Baricitinib primär sowohl JAK1 als auch JAK2 inhibiert (24). Im Gegensatz dazu ist Upadacitinib ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor, der in humanzellbasierten Assays bevorzugt JAK1-

oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden, inhibiert (1, 26).

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 Dossiers 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]**
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	nein	16.12.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A" bis „Z".			

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	Nicht zutreffend

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.

Die Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf den Wirkmechanismus von Upadacitinib und die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und aus anderen internationalen Zulassungsverfahren zur Verfügung. Die Beschreibungen des Wirkmechanismus von Upadacitinib und anderer zugelassener Arzneimittel beruhen auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen zu diesen Themen sowie auf den aktuellen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel.

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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® 15 mg Retardtabletten (Upadacitinib). Stand: Dezember 2019.
2. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. 2018;77(Suppl 2):35-53.
3. Smolen JS, Aletaha D, Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? Nat Rev Rheumatol. 2012;8(4):235-43.
4. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. Annu Rev Med. 2015;66:311-28.
5. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth Factors. 2012;30(2):88-106.
6. Bonilla-Hernan MG, Miranda-Carus ME, Martin-Mola E. New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors. Rheumatology (Oxford). 2011;50(9):1542-50.
7. 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.
8. Levy DE, Darnell JE, Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3(9):651-62.
9. Semerano L, Decker P, Clavel G, Boissier MC. Developments with investigational Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. Expert Opin Investig Drugs. 2016;25(12):1355-9.
10. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. Nat Rev Immunol. 2003;3(11):900-11.
11. Voss J, Graff C, Schwartz A, Hyland D, Argiriadi M, Camp H, et al. Pharmacodynamics of A Novel JAK1 Selective Inhibitor in Rat Arthritis and Anemia Models and in Healthy Human Subjects. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(Suppl 2):222.
12. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(9):1650-3.
13. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(1):25-36.
14. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J Biol Chem. 2007;282(28):20059-63.
15. Adachi K, Davis MM. T-cell receptor ligation induces distinct signaling pathways in naive vs. antigen-experienced T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(4):1549-54.
16. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunol Rev. 2009;228(1):273-87.
17. Guschin D, Rogers N, Briscoe J, Witthuhn B, Watling D, Horn F, et al. A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. EMBO J. 1995;14(7):1421-9.
18. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. Nat Rev Immunol. 2014;14(1):36-49.
19. Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. Curr Opin Pharmacol. 2009;9(4):447-53.
20. Menet CJ, Mammoliti O, Lopez-Ramos M. Progress toward JAK1-selective inhibitors. Future Med Chem. 2015;7(2):203-35.

21. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017;16:843.
22. Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2010;2(5):247-56.
23. Rose-John S. The Soluble Interleukin 6 Receptor: Advanced Therapeutic Options in Inflammation. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(4):591-8.
24. Gao Q, Liang X, Shaikh AS, Zang J, Xu W, Zhang Y. JAK/STAT Signal Transduction: Promising Attractive Targets for Immune, Inflammatory and Hematopoietic Diseases. Curr Drug Targets. 2018;19(5):487-500.
25. Friedman M, Frank KE, Aguirre A, Argiriadi MA, Davis H, Edmunds JJ, et al. Structure activity optimization of 6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazines as Jak1 kinase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2015;25(20):4399-404.
26. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). BMC Rheumatology. 2018;2(23):1-11.
27. Williams NK, Bamert RS, Patel O, Wang C, Walden PM, Wilks AF, et al. Dissecting specificity in the Janus kinases: the structures of JAK-specific inhibitors complexed to the JAK1 and JAK2 protein tyrosine kinase domains. J Mol Biol. 2009;387(1):219-32.
28. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391(10139):2503-12.
29. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391(10139):2513-24.
30. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-77.
31. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(1):1-25.
32. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Voltaren® 100 mg retard Retardtabletten (Diclofenac-Natrium). Stand: Spetember 2019.
33. Dolorgiet GmbH & Co. KG. Fachinformation Dolgit® 200, 200 mg/Dolgit® 400, 400 mg überzogene Tablette (Ibuprofen). Stand: Juli 2018.
34. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Celebrex® 100 mg/200 mg Hartkapseln (Celecoxib). Stand: Juli 2019.
35. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Arcoxia® 30 mg/60 mg/90 mg/120 mg Filmtabletten (Etoricoxib). Stand: April 2016.
36. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Dynastat® 40 mg (Parecoxib-Natrium). Stand: April 2019.
37. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Urbason® 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten (Methylprednisolon). Stand: November 2018.

38. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® H 1 mg/5 mg/10 mg/20 mg/50 mg Tabletten (Prednisolon). Stand: September 2017.
39. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Azulfidine® RA 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Sulfasalazin). Stand: September 2019.
40. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Quensyl® 200 mg Filmtabletten (Hydroxychloroquinsulfat). Stand: April. 2019.
41. Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG. Fachinformation Metalcaptase® 150 mg magensaftresistente Tabletten (Penicillamin). Stand: Dezember 2014.
42. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Lantarel® 2,5 mg/7,5 mg/10 mg Tabletten (Methotrexat-Dinatrium). Stand: Oktober 2018.
43. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (Leflunomid). Stand: April 2018.
44. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Zytrim® 50 mg, Filmtabletten (Azathioprin). Stand: Juni 2016.
45. Dexcel Pharma GmbH. Fachinformation Deximune® 25mg/50mg/100mg Weichkapseln (Ciclosporin). Stand: Juli 2018.
46. Pfizer Limited. Fachinformation Xeljanz® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Tofacitinib). Stand: Juni 2019.
47. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Baricitinib). Stand: November 2019.
48. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab). Stand: September 2019.
49. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Etanercept). Stand: Februar 2019.
50. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab). Stand: November 2019.
51. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Certolizumab). Stand: Juli 2019.
52. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: April 2019.
53. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Orencia® 125 mg Injektionslösung im Fertigpen (Abatacept). Stand: April 2019.
54. Roche Registration GmbH. Fachinformation MabThera® 1.400 mg Lösung zur subkutanen Injektion (Rituximab). Stand: April 2018.
55. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Fachinformation Kineret® 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Anakinra). Stand: März 2019.
56. Roche Registration GmbH. Fachinformation RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Tocilizumab). Stand: August 2019.
57. Sanofi-Aventis Groupe. Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Injektionslösung im Fertigpen (Sarilumab). Stand: August 2017.