

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: JAK-STAT-Signalweg.....	9
Abbildung 2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg.....	10
Abbildung 3: Immunpathogenese der atopischen Dermatitis	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	atopische Dermatitis
AMP	antimikrobielle Peptide
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CXCL	CXC-Motiv Ligand
DC	dendritische Zelle (Dendritic Cell)
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Antirheumatic Drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOS	eosinophile Granulozyten
EPO	Erythropoetin
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor)
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration)
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-31RA	IL-31 Rezeptor A
INV	Involucrin
JAK	Januskinase
LC	Langerhans Zelle (Langerhans Cell)
LOR	Loricrin
NK-Zelle	natürliche Killerzelle
nM	Nanomol
PDE4	Phosphodiesterase type 4
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
Th	T-Helfer
TPO	Thrombopoetin
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
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
ATC-Code: 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 (2 x 49) 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
17397645	EU/1/19/1404/007	30 mg	30 Retardtabletten in Flasche
17397705	EU/1/19/1404/008	30 mg	90 (3 x 30) Retardtabletten in Flasche
	EU/1/19/1404/006	30 mg	28 (4 x 7) Retardtabletten in Blisterverpackung
	EU/1/19/1404/009	30 mg	98 (2 x 49) Retardtabletten in Blisterverpackung
a: Es wurden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. PZN: Pharmazentralnummer			

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 angezeigt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1). Darüber hinaus ist Upadacitinib zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der aktiven Psoriasis Arthritis und der aktiven ankylosierenden Spondylitis (zur genauen Übersicht über die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete siehe Tabelle 2-4).

Bei der AD handelt es sich um eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht ansteckende Hauterkrankung, die häufig mit starkem Juckreiz einhergeht. Für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren AD besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an effektiven und sicheren systemischen Therapieoptionen, die als kontinuierliche Behandlung ohne zeitliche Beschränkung eine dauerhafte Kontrolle der Erkrankung ermöglichen (2, 3). Der Januskinase (JAK)-Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-Signalweg spielt eine zentrale Rolle in der immunvermittelten, entzündlichen Hauterkrankung AD und stellt ein wichtiges Ziel bei der Entwicklung neuartiger Therapien wie Upadacitinib dar (4, 5).

Der JAK-STAT-Signalweg

Die Übertragung zahlreicher extrazellulärer Signale wird durch den JAK-STAT-Signalweg vermittelt, der eine zentrale Rolle bei der Regulierung und Aufrechterhaltung grundlegender biologischer Prozesse einnimmt, darunter die Zellproliferation und -differenzierung, Migration und Apoptose (4, 6). Im Mittelpunkt entzündlicher Prozesse steht der JAK-STAT-Signalweg, da er die Informationsweitergabe durch zahlreiche Zytokine, Wachstumsfaktoren, Interferone und Interleukine vermittelt (4, 6-8).

Die JAK gehören zu einer Familie von intrazellulären Tyrosinkinase (TYK), bestehend aus den vier Mitgliedern JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Zusammen mit den sieben STAT-Proteinen, STAT-1, -2, -3, -4, -5a, -5b und 6 bilden sie den intrazellulären Teil des JAK-STAT-Signalwegs (8-12). Nach Bindung eines extrazellulären Liganden, in der Regel eines Zytokins oder Wachstumsfaktors, an eine Einheit eines transmembranen Typ-I- oder Typ-II-Zytokinrezeptors (Abbildung 1, Schritt 1) kommt es zur Dimerisierung zweier Rezeptoruntereinheiten. Die Rezeptordimerisierung bringt zwei rezeptorassoziierte JAK in direkte räumliche Nähe, sodass diese über Auto- und Transphosphorylierung zunächst sich selbst und in der Folge exponierte Tyrosinreste des Rezeptors phosphorylieren können (Abbildung 1, Schritt 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 JAK und gebundenen STAT-Proteinen katalysieren die JAK die Tyrosin-Phosphorylierung der STAT-Proteine (Abbildung 1, Schritt 3), die anschließend vom Zytokinrezeptor dissoziieren und durch Dimerisierung in eine aktive Form übergehen (Abbildung 1, Schritt 4). Nur in dieser aktivierten Form ist den STAT-

Proteinen die Translokation in den Zellkern möglich (Abbildung 1, Schritt 5), wo sie an ausgewählte Abschnitte der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) binden und so die Expression der betreffenden Genabschnitte regulieren können (6, 10, 13). Entsprechend kann die gezielte Inhibierung der JAK zu einer Unterbrechung der intrazellulären Phosphorylierungskaskade und damit zu einer Unterbrechung der Weiterleitung ausgewählter zellulärer Signale genutzt werden. Durch die fehlende Autophosphorylierung der JAK und Tyrosin-Phosphorylierung des Rezeptors werden STAT-Moleküle nicht aktiviert und die Expression der betreffenden Gene unterbleibt (12).

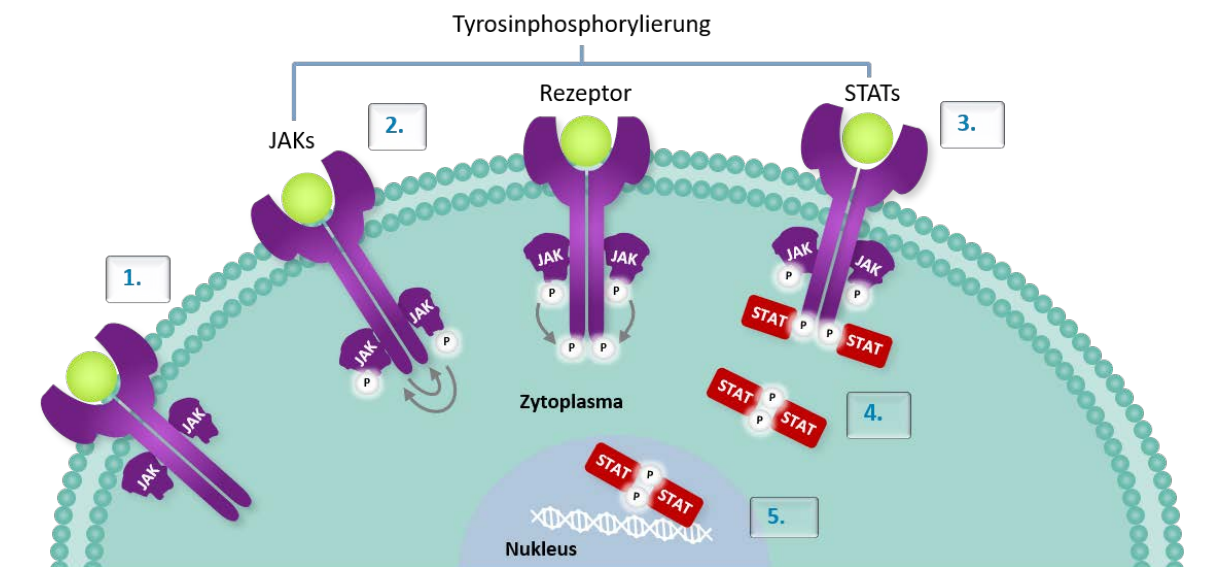


Abbildung 1: JAK-STAT-Signalweg

Die Schritte 1. bis 5. werden im Text erläutert.

JAK: Januskinase; P: Phosphat; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

Quelle: Modifiziert nach (9-11, 14, 15)

Je nach Ligand werden unterschiedliche JAK-Homo- und Heterodimere aktiviert (Abbildung 2), wodurch unterschiedliche biologische Prozesse in Gang gesetzt werden. Die γ -Ketten-Zytokine Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21, die das JAK1/JAK3-Heterodimer aktivieren, modulieren beispielsweise das adaptive Immunsystem sowie natürliche Killerzellen (NK-Zellen) (16-18). Die Signale von Wachstumsfaktoren, wie dem Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor, GM-CSF), Erythropoetin (EPO) und Thrombopoetin (TPO), werden durch JAK2-Homodimere weitergeleitet und sind insbesondere für die hämatopoetische Regulation wichtig (17, 18). Ausgehend von IL-12 oder IL-23 werden durch JAK2/TYK2-Heterodimere Signale vermittelt, die für die Regulation von Immunzellen, etwa für die T--Zelldifferenzierung sowie weitere lymphozytäre Funktionen, bedeutsam sind (17, 18).

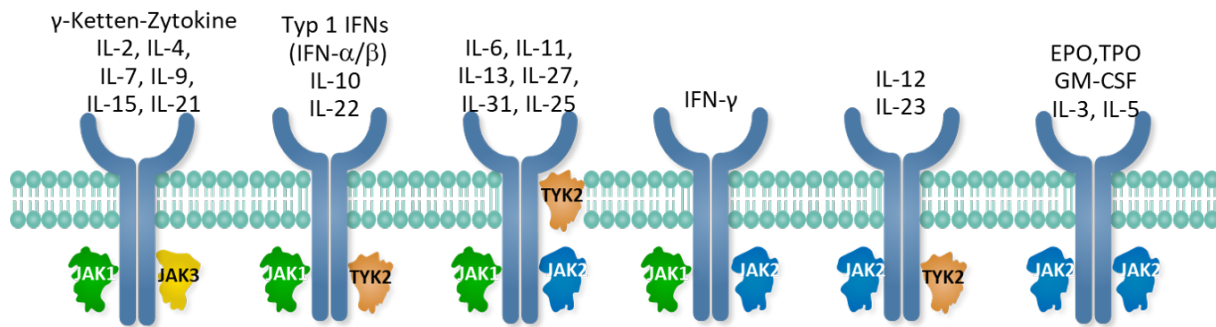


Abbildung 2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg
 EPO: Erythropoetin; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN: Interferon;
 IL: Interleukin; JAK: Januskinase; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription;
 TPO: Thrombopoetin; TYK: Tyrosinkinase
 Quelle: Modifiziert nach (6, 11, 12, 16, 19-22)

Die Bedeutung des JAK-STAT-Signalwegs in der Pathogenese der AD

Die AD zeichnet sich durch eine phänotypische Variabilität aus, hervorgerufen durch ein komplexes Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren sowie Immundefekten. Charakteristisch ist ein zugunsten der T-Helfer-(Th)2-Zellen verschobenes Th1/Th2-Ungleichgewicht. Durch Th2-Zytokine wie IL-4 und IL-13 wird die Expression essentieller Barriereproteine wie des Filaggrin gestört und die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigt (23-25). Die daraus resultierende kontinuierliche Exposition gegenüber Allergenen führt zu einer Th2-vermittelten Entzündungsreaktion, die für die Entwicklung der AD verantwortlich ist, und kann außerdem eine systemische Sensibilisierung mit nachfolgender Entstehung von Nahrungsmittelallergien und Asthma begünstigen (5, 25, 26).

Das Eindringen von Antigenen stimuliert Keratinozyten dazu, das Zytokin TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin) zu produzieren, was zur Aktivierung dendritischer Zellen via JAK1 und JAK2 führt. Proinflammatorische Mediatoren, die durch dendritische Zellen und Keratinozyten gebildet werden, lassen naive T-Lymphozyten zu Th2-Zellen reifen, wodurch entzündliche Prozesse im Gewebe gefördert werden (5, 24, 26).

Bereits in läsionsfreier Haut von AD-Patienten liegt eine latente Entzündung vor, die durch verstärkte Infiltration von Immunzellen gekennzeichnet ist (25). Langerhans-Zellen in der Epidermis sowie dermale dendritische Zellen nehmen durch die defekte Hautbarriere eindringende Allergene auf und aktivieren Th2- und Th22-Zellen in der akuten Phase der Erkrankung. Ebenso findet in geringerem Ausmaß eine Aktivierung von Th17- und Th1-vermittelten Immunreaktionen statt (25). Eine wichtige Rolle in der Immunpathogenese der AD spielen die durch Th2-Zellen produzierten Zytokine IL-4 und IL-13 (23, 26). Die Stimulierung von B-Zellen durch IL-4 und IL-13 über JAK1/JAK3 führt zur Bildung von Immunglobulin E (IgE), das an Mastzellen bindet und ihre Degranulation bei Bindung an Allergene induziert (24, 26). Die beiden Th2-Zytokine schwächen auch die Hautbarriere, indem sie die Expression von Filaggrin, Loricrin (LOR) und Involucrin (INV) inhibieren und damit die Destabilisierung der

interzellulären Tight Junctions fördern (5, 26). IL-4 und IL-13 hemmen außerdem die Produktion antimikrobieller Peptide (AMP) durch Keratinozyten, wodurch ebenfalls die Integrität der Hautbarriere geschwächt wird (25). Ferner unterdrücken diese beiden Th2-Zytokine die Induktion von Genen der angeborenen Immunantwort, wie β -Defensinen, was wiederum zur Dysbiose von Mikroorganismen der Haut führt. Die Kolonisierung von *Staphylococcus aureus* auf der Haut wird damit erleichtert (5, 23).

Charakteristisch für die chronische Phase der AD ist eine zunehmende Aktivierung Th2- und Th22- wie auch Th1-vermittelter Immunreaktionen sowie eine verstärkte Expression terminaler Differenzierungsgene in der Epidermis (25). Diese Reaktionen führen letztlich zur charakteristischen Lichenifizierung (Verdickung) der Haut. Eine kritische Rolle in der chronischen AD spielt IL-22. Die Bindung von IL-22 an seinen heterodimeren Rezeptor führt zur Aktivierung von JAK1 und TYK2 sowie zur Phosphorylierung von STAT3. Eine erhöhte IL-22-Konzentration in den Läsionen induziert die Proliferation von Keratinozyten und bedingt eine epidermale Verdickung, Störung der Hautbarriere sowie erhöhte Expression von TSLP und IL-33 (5, 26). TSLP und IL-31 rufen unter anderem entzündungsbedingten Juckreiz hervor (5).

Die beschriebenen, an der Pathogenese der AD beteiligten Prozesse und Zytokine werden in der folgenden Abbildung zusammengefasst (siehe Abbildung 3).

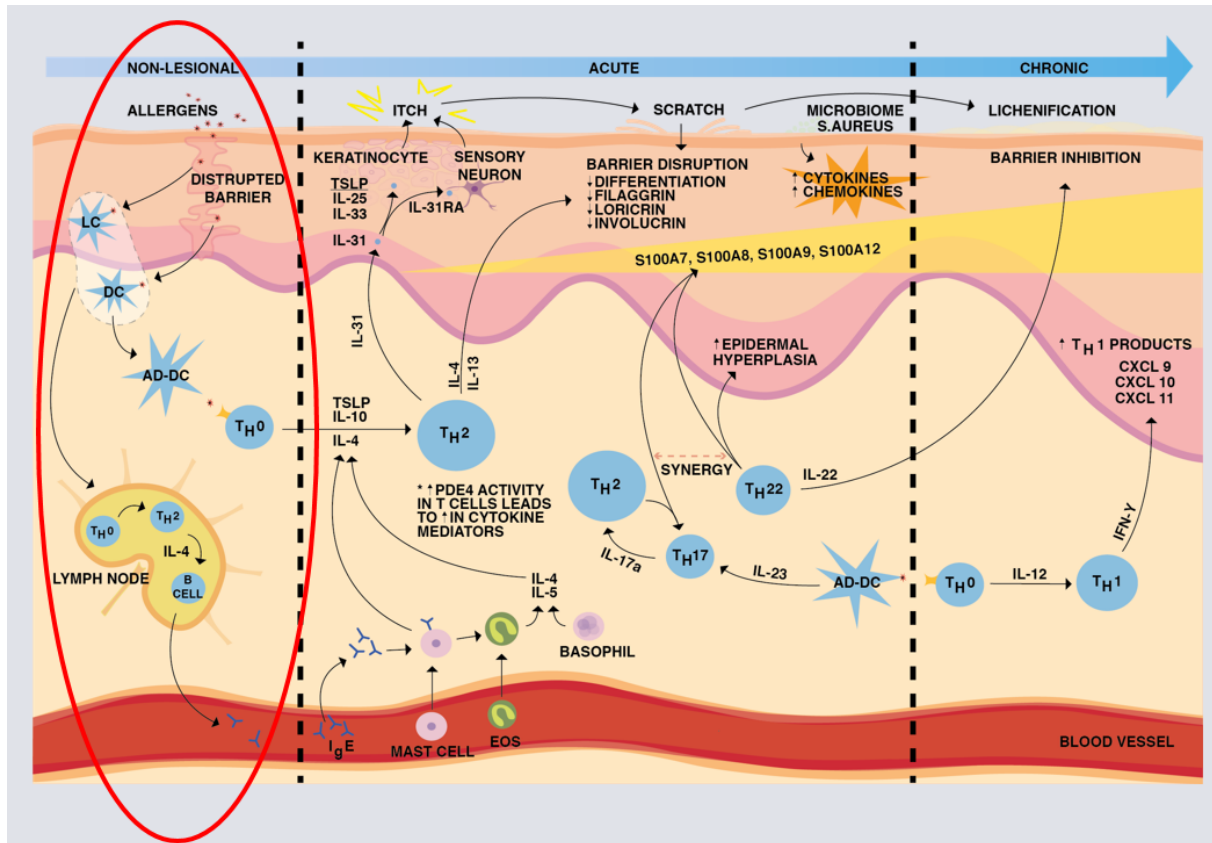


Abbildung 3: Immunpathogenese der atopischen Dermatitis

AD: atopische Dermatitis; CXCL: CXC-Motiv Ligand; DC: dendritische Zelle; EOS: eosinophile Granulozyten; IFN: Interferon; IgE: Immunglobulin E; IL: Interleukin; IL-31RA: IL-31 Rezeptor A; LC: Langerhans Zelle; PDE4: Phosphodiesterase type 4; Th: T-Helfer; TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin
Quelle: Modifiziert nach (27)

Allen diesen an der Pathogenese der AD beteiligten Prozessen und Zytokinen (IL-4, IL-13, IL-22 und IL-31) ist gemein, dass sie zur Signalübertragung von einer nachgelagerten Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs abhängig sind. JAK-Inhibitoren stellen somit eine vielversprechende therapeutische Intervention zur Therapie der AD dar (5, 24).

Upadacitinib als selektiver und reversibler JAK-Inhibitor

Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor. In humanzellbasierten Assays inhibiert Upadacitinib bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden (1). 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 (28, 29). Dabei stellte aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der aktiven Zentren der unterschiedlichen JAK gerade das Erreichen einer Selektivität beim Design eines entsprechenden Inhibitors eine große Herausforderung dar (29, 30).

Mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration, IC_{50}) von 14 Nanomol (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 JAK 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 [IFN]- γ) 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 adjuvanzinduzierter 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 Upadacitinib bezüglich JAK1 gegenüber JAK2 (29).

Mit Upadacitinib steht Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD nun ein selektiver JAK-Inhibitor zur Verfügung, der als kontinuierlich anwendbarer, systemischer Wirkstoff den therapeutischen Bedarf der Patienten mit dieser stark belastenden Erkrankung adressiert. Ein umfangreiches Studienprogramm zur Sicherheit und Wirksamkeit zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib. Daten aus der direkt vergleichenden Studie Heads-Up zeigen weiterhin deutliche Vorteile von Upadacitinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Dupilumab (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3). Damit kann mit Upadacitinib als kontinuierlicher systemischer Therapie eine langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Dupilumab und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib daher einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit AD.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	nein	20.08.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der aktuellen Fachinformation (1) sowie den regulatorischen Mitteilungen an den pharmazeutischen Unternehmer entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.	22.01.2021
RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	22.01.2021
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.	16.12.2019
DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum	

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

Die Angaben zu weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation (1) sowie der offiziellen Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen.

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 die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten zur Verfügung. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Upadacitinib beruht auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen zu diesen Themen sowie auf der aktuellen Fachinformation.

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 / RINVOQ® 30 mg Retardtabletten. Stand: August 2021. 2021.
2. Werfel TH, A.; Abrerer, W.; Ahrens, F.; Augustin, M.; Biedermann, T.; Diepgen, T.; Fölster-Holst, R.; Kahle, J.; Kapp, A.; Nemat, K.; Ott, H.; Peters, E.; Schlaeger, M.; Schmid-Grendelmeier, P.; Schmitt, J.; Schwennesen, T.; Staab, D.; Traidl-Hoffmann, C.; Werner, R.; Wollenberg, A.; Worm, M. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] AWMF-Registernummer: 013-027. 2021.
3. Werfel TA, W.; Ahrens, F.; Augustin, M.; Biedermann, T.; Diepgen, T.; Fölster-Holst, R.; Gieler, U.; Heratizadeh, A.; Kahle, J.; Kapp, A.; Nast, A.; Nemat, K.; Ott, H.; Przybilla, B.; Roecken, M.; Schlaeger, M.; Schmid-Grendelmeier, P.; Schmitt, J.; Schwennesen, T.; Staab, D.; Worm, M. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(1):e1-75.
4. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Gay-Mimbrera J, Hernández-Parada J, Isla-Tejera B, et al. Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata. Dermatol Ther (Heidelb). 2019;9(4):655-83.
5. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. Front Immunol. 2019;10:2342.
6. 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.
7. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth Factors. 2012;30(2):88-106.
8. Sideris N, Vakirlis E, Tsentemidou A, Kourouklidou A, Ioannides D, Sotiriou E. Under Development JAK Inhibitors for Dermatologic Diseases. Mediterr J Rheumatol. 2020;31(Suppl 1):137-44.
9. Levy DE, Darnell JE, Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3(9):651-62.
10. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. Nat Rev Immunol. 2003;3(11):900-11.
11. 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.
12. 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.
13. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J Biol Chem. 2007;282(28):20059-63.
14. 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.

15. 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.
16. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273-87.
17. 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(12):843-62.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):36-49.
23. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(3):205-21. Innovacion en dermatitis atopica: de la patogenia a la terapeutica.
24. Szilveszter KP, Nemeth T, Mocsai A. Tyrosine Kinases in Autoimmune and Inflammatory Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1862.
25. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769-79.
26. Furue M, Ulzii D, Vu YH, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol*. 2019;16(2):97-107.
27. Vakharia PP, Silverberg JI. Monoclonal Antibodies for Atopic Dermatitis: Progress and Potential. *BioDrugs*. 2017;31(5):409-22.
28. 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.
29. 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 Rheumatol*. 2018;2:23.
30. 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.