

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tofacitinib (XELJANZ®)*

PFIZER PHARMA GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Europe MA EEIG

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Signalübertragung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren durch spezifische JAK-Kombinationen.....	9
Abbildung 2: Die Rolle von Tofacitinib bei der Hemmung des JAK/STAT-Signalwegs.....	10
Abbildung 3: Strukturformel von Tofacitinibcitrat (CP-690550-10).....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bDMARD	Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum ( <i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i> )
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
csDMARD	Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum ( <i>classical synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i> )
CU	Colitis ulcerosa
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum ( <i>disease-modifying antirheumatic drug</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPO	Erythropoietin
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL-1R	Interleukin-1-Rezeptor
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
JAK	Januskinase
jPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
pJIA	Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
PsA	Psoriasis-Arthritis
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RF-	Rheumafaktor-negativ
RF+	Rheumafaktor-positiv
STAT	<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
Th17	Interleukin-17-produzierende T-Helferzellen

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thrombopoietin
tsDMARD	Zielgerichtetes synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum ( <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i> )
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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Tofacitinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>XELJANZ®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA29</b>

*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)	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)
Nicht vermarktet	EU/1/17/1178/010	11 mg	30 Retardtabletten (Flasche)
Nicht vermarktet	EU/1/17/1178/011	11 mg	90 Retardtabletten (Flasche)
14275309	EU/1/17/1178/012	11 mg	28 Retardtabletten (Blisterpackung)
14275290	EU/1/17/1178/013	11 mg	91 Retardtabletten (Blisterpackung)
Nicht vermarktet	EU/1/17/1178/014	5 mg	112 Filmtabletten (Blisterpackung)
17203339	EU/1/17/1178/015	1 mg/ml	Lösung zum Einnehmen, Packungsgröße 250 ml (Inhalt: 240 ml Lösung)*
* Die Lösung zum Einnehmen wird voraussichtlich im Jahr 2022 in Deutschland in Verkehr gebracht.			

**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.*

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Tofacitinib für die Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktorpositive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. (DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum [*disease-modifying antirheumatic drug*]) Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist (1). Im Folgenden wird das Anwendungsgebiet unter der Kurzbezeichnung „pJIA/ jPsA“ zusammengefasst, welche sowohl die aktive polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis als auch die juvenile PsA umfasst.

Tofacitinib ist ein oral anzuwendender niedermolekularer Wirkstoff mit immunmodulierender Wirkung aus der Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren und besitzt einen in der Therapie



der rheumatoiden Arthritis (RA), PsA, Colitis ulcerosa (CU) und pJIA/ jPsA neuartigen Wirkmechanismus. Dieser ist gekennzeichnet durch eine dosisabhängige und selektive Inhibition von Kinasen der JAK-Familie (2, 3). Die JAK-Familie besteht aus den 4 Tyrosinkinase (TYK) JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, die an der Signaltransduktion vieler proinflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt sind und bei der Pathogenese von chronisch-entzündlichen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen (4, 5). In Kinaseassays hemmt Tofacitinib JAK1, JAK2 und JAK3 sowie, in einem geringeren Ausmaß, auch TYK2 (2, 6-8). Die Januskinasen sind Teil des *JAK/Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT)-Signalwegs, der zur Zellentwicklung, Wachstumskontrolle und Homöostase beiträgt (nähere Ausführung unten) (9). Die Inhibition der Januskinasen bewirkt eine Schwächung der für chronisch-entzündliche Erkrankungen relevanten intrazellulären Signalkaskaden und führt deshalb zu einer breiten immunmodulierenden Wirkung.

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 (10). Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung bestimmter Interleukine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat (6-8).

### **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 (9) (Abbildung 1).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

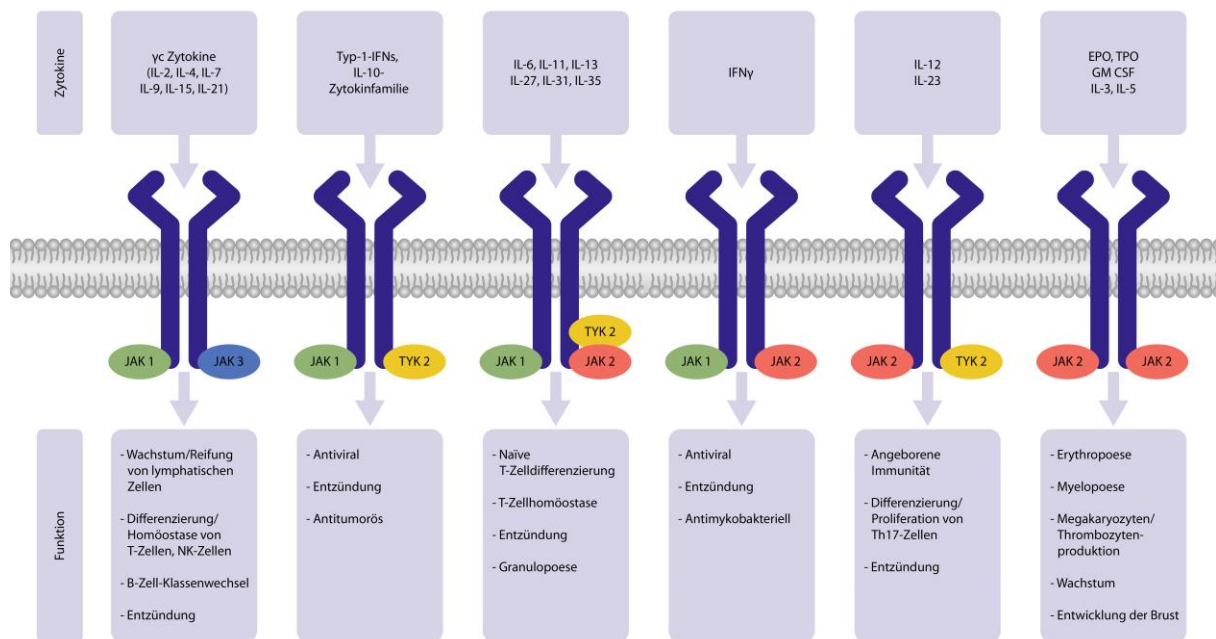


Abbildung 1: Signalübertragung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren durch spezifische JAK-Kombinationen.

Abkürzungen: EPO: Erythropoietin; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; Th17: Interleukin-17-produzierende T-Zelle; TPO: Thrombopoietin; TYK2: Tyrosinkinase 2. Adaptiert nach (2).

Zytokinrezeptoren sind membranständige Moleküle, die jedoch keine eigene Kinaseaktivität haben, sondern auf der intrazellulären Seite der Membran mit jeweils einem (inaktiven) JAK-Monomer (JAK1, -2, -3 oder TYK2) assoziieren (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-Proteine, phosphorylieren (9) (Abbildung 2). Phosphorylierte STAT-Proteine dimerisieren und wandern in den Zellkern, wo sie die Expression bestimmter Zielgene beeinflussen (Abbildung 2). Die Zielgene der STATs spielen eine Rolle bei verschiedenen Signalwegen, so auch bei proinflammatorischen Signalwegen, die für die Pathogenese chronisch-entzündlicher Erkrankungen relevant sind (Abbildung 1). Die Hemmung des JAK/STAT-Signalwegs durch Tofacitinib verhindert somit die Aktivierung der entsprechenden Zielgene (Abbildung 2).

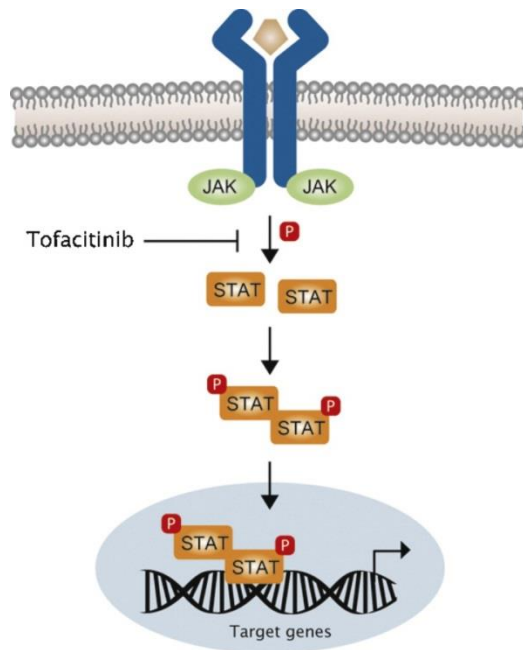


Abbildung 2: Die Rolle von Tofacitinib bei der Hemmung des JAK/STAT-Signalwegs.

JAK: Januskinase; STAT: *Signal Transducers and Activators of Transcription*.

Quelle: nach (4).

### Chemische Struktur von Tofacitinib und die Rolle des JAK/STAT-Signalwegs in der Pathologie der pJIA/ jPsA

Tofacitinib (in der galenischen Zubereitung vorliegend als Citratsalz; CP-690550-10) ist eine niedermolekulare Verbindung mit einem Molekulargewicht von 312,4 g/mol als freie Base und 504,5 g/mol als Citratsalz (11). Die Strukturformel von Tofacitinib als Citratsalz ist in Abbildung 3 dargestellt.

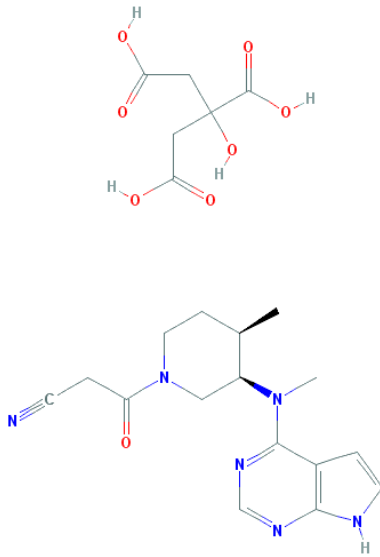


Abbildung 3: Strukturformel von Tofacitinibcitrat (CP-690550-10).

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

Quelle: (11)

Die Inhibition von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib erfolgt kompetitiv durch Konkurrenz mit ATP um das aktive Zentrum der Kinasedomäne (10). Die Bindung von Tofacitinib an die Januskinasedomäne führt zu einer Blockierung der 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 (10). Diese sind wesentlich an der Aktivierung, Proliferation und Funktion von Lymphozyten beteiligt und spielen eine bedeutende Rolle bei inflammatorischen Erkrankungen wie der pJIA/ jPsA. Die JAK-Inhibition durch Tofacitinib führt zur Modulierung der Immunantwort und zum Durchbrechen des Zyklus der chronischen Entzündung im Zielgewebe (10). Der Pathomechanismus der pJIA/ jPsA wird in Modul 3 näher erläutert.

### Beschreibung der aktuellen Therapielandschaft der pJIA/ jPsA

Zur medikamentösen Behandlung der pJIA/ jPsA stehen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Glucocortikoide und krankheitsmodifizierende Antirheumatika (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs) zur Verfügung (12). DMARDs werden unterteilt in konventionelle synthetische (csDMARDs) wie z. B. Methotrexat (MTX) sowie biologische Medikamente (bDMARDs). Biologische DMARDs – sogenannte Biologika – sind biotechnologisch produzierte Wirkstoffe, die gezielt in den entzündlichen Krankheitsprozess eingreifen. In Deutschland sind für pJIA/ jPsA aktuell zugelassen die bDMARDs Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Tocilizumab. Eine neuartige Klasse stellen die zielgerichteten

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

synthetischen Medikamente (*targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* tsDMARDs) wie Tofacitinib dar. Tofacitinib ist das erste im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA zugelassene tsDMARD.

Biologische DMARDs sind auf extrazelluläre Ziele wie einzelne lösliche Zytokine (z. B. Tumornekrosefaktor [TNF]), Zytokinrezeptoren (z. B. Interleukin-6-Rezeptor [IL-6R]) oder andere Zelloberflächenrezeptoren (z. B. *Cluster of differentiation 80* [CD80] und 86 [CD86]) ausgerichtet. Dagegen wirkt Tofacitinib auf intrazellulärer Ebene. Es bewirkt die Modulation eines breiten Spektrums an Zytokinen und beeinflusst somit eine Reihe von Signalwegen, die bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der pJIA/ jPsA relevant sind. Dadurch entsteht insgesamt eine breitere Wirkung (13).

Im Gegensatz zu anderen in der Indikation zugelassenen neuartigen Therapien kann Tofacitinib oral eingenommen werden. Neben der bereits verfügbaren Tablette wurde für pädiatrische Patienten unter 40 kg auch eine Lösung zum Einnehmen entwickelt. Dieses Vorgehen entspricht den Richtlinien der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) zur pharmazeutischen Entwicklung von Arzneimitteln im pädiatrischen Bereich und kann die Therapieadhärenz erhöhen (14).

## 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 <sup>a</sup>
<u>XELJANZ 5 mg / 10 mg Filmtabletten</u>  „Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei	nein	18. August 2021	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.“</p> <p><u>XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen</u></p> <p>„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.“</p>			
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika (<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>); MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RF: Rheumafaktor</p>			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind dem Wortlaut der Fachinformation von Tofacitinib entnommen (1, 15). In der Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen ist Tofacitinib nur im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA zugelassen (15).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
„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 (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1). 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
„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).“	25. Juni 2018
„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).“	26. Juli 2018
CU: Colitis ulcerosa; DMARDs: krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-modifying antirheumatic drugs); MTX: Methotrexat; PsA: Psoriasis-Arthritis; RA: rheumatoide Arthritis	

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 in Tabelle 2-4 sind dem Wortlaut der Fachinformation von Tofacitinib (5 mg / 10 mg Filmtabletten) entnommen (1). Tofacitinib ist in den Anwendungsgebieten RA und PsA mit identischem Wortlaut auch in der Darreichungsform als Retardtabletten (Wirkstärke 11 mg) zugelassen (16). In der Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen ist Tofacitinib nur im Anwendungsgebiet pJIA/ jPsA zugelassen (15).

### **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 Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Tofacitinib und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformationen sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4). Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern (PZN) wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

### **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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand August 2021.
2. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *Journal of medicinal chemistry*. 2014;57(12):5023-38.
3. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nature biotechnology*. 2008;26(1):127-32.
4. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacological research*. 2013;76:1-8.
5. Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. *Jak-stat*. 2013;2(4):e25530.
6. 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 (New York, NY)*. 1994;266(5187):1042-5.
7. Thomis DC, Berg LJ. Peripheral expression of Jak3 is required to maintain T lymphocyte function. *The Journal of experimental medicine*. 1997;185(2):197-206.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

8. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(9):1650-3.
9. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *Journal of cell science*. 2004;117(Pt 8):1281-3.
10. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *Journal of inflammation (London, England)*. 2010;7:41.
11. National Institutes of Health (NIH). PubChem Open chemistry database- Tofacitinib Citrate. 2021. Verfügbar unter: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tasocitinib\\_citrate#section=Top](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tasocitinib_citrate#section=Top). [Zugriff am: 10.06.2021].
12. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). S2k-Leitlinie "Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis". 3. Auflage. 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-0201\\_S2k\\_Juvenile\\_Idiopathische\\_Arthritis\\_2020-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0201_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf). [Zugriff am: 09.06.2021].
13. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(2):318-28.
14. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf). [Zugriff am: 11.06.2021].
15. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand August 2021.
16. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ® 11 mg Retardtabletten. Stand August 2021.